

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



Evaluación del eje entero-insular en relación a la forma de la curva durante la sobrecarga oral de glucosa en gestantes.

Tesis Doctoral

Myriam Ben Abdelhanin

Madrid 2017

D. RUBÉN GOMEZ RIOJA, JEFE DE SECCIÓN DEL SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

CERTIFICA:

Que Dña. Myriam Ben Abdelhanin ha realizado bajo mi dirección los trabajos de investigación clínica y de Laboratorio correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: "EVALUACIÓN DEL EJE ENTERO-INSULAR EN RELACIÓN A LA FORMA DE LA CURVA DURANTE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN GESTANTES ", que ha terminado con el mayor aprovechamiento y que reúne a mi juicio, méritos suficientes y rigor científico para poder optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firma el presente en Madrid a 17 de Mayo de dos mil diecisiete.

FDO: DR. RUBÉN GÓMEZ RIOJA

Dña. LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA, JEFE DE SERVICIO DEL
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO LA PAZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

CERTIFICA:

Que Dña. Myriam Ben Abdelhanin ha realizado bajo mi dirección los trabajos de investigación clínica y de Laboratorio correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: " EVALUACIÓN DEL EJE ENTERO-INSULAR EN RELACIÓN A LA FORMA DE LA CURVA DURANTE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN GESTANTES ", que ha terminado con el mayor aprovechamiento y que reúne a mi juicio, méritos suficientes y rigor científico para poder optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firma el presente en Madrid a 17 de Mayo de dos mil diecisiete.

FDO: DRA. LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA

" La distancia entre los sueños y la realidad se llama disciplina ".

Bernardino

A mis padres, Abdelaziz y Louiza.

Agradecimientos

Al Dr. Gómez Rioja. Gracias Rubén por ayudarme tanto y confiar en este proyecto, por enseñarme, guiarme y dedicar tiempo y esfuerzo. Éste proyecto es tuyo también.

A la Dra. Herranz de la Morena, gracias Lucrecia, por tu ayuda, por aceptarme y enseñarme como una más del Servicio de Endocrinología y Nutrición, por participar y apoyar éste proyecto con tanta ilusión. Sin tu ayuda no habría sido posible.

A la Dra. Cristina Grande Aragón, por el esfuerzo y las enseñanzas, por tratarme con tanto cariño y ayudarme en todo el proceso del Laboratorio.

A mis enfermeras y auxiliares de Extracciones, por participar como si fuera su proyecto XMYR durante meses con toda la ilusión del mundo. Os estaré siempre agradecida, sin vosotras no habría sido posible.

A todas y cada una de las gestantes que han colaborado en éste proyecto y sobre todo a aquellas gestantes normotolerantes, que sin dudarlo participaron aceptando con mucha ilusión ser parte de esta investigación.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz y al Dr. Antonio Buño Soto, por ser donde aprendí y pasé mis mejores años, en lo que defino como la residencia profesional y de la vida. Sin sus enseñanzas, no sería lo que hoy soy.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica, donde me enseñaron tanto sobre la Diabetes Gestacional.

A la Dra. Abarca Cidón, por creer en mí, apoyarme en este proyecto y hacerme una profesional del Laboratorio, guiándome y enseñándome a mejorar día a día en el Laboratorio Clínico.

A mi Pedrito, sin duda, mi apoyo incondicional, emocional y mi gran amigo. Excepcional corazón y persona. Gracias por todo.

A mis padres, mi hermana, mis amigos y a PP. Todas las personas que se han preocupado porque hoy esté escribiendo estas líneas.

Índice general

| | Pág. |
|--|-------------|
| 1. Introducción | 11 |
| 1.1. Diabetes Mellitus Gestacional. | 12 |
| 1.1.1. Definición. | 13 |
| 1.1.2. Prevalencia. | 13 |
| 1.1.3. Factores de riesgo. | 14 |
| 1.1.4. Mecanismos de producción | 16 |
| 1.1.4.1. Secreción y resistencia a la insulina | 16 |
| 1.1.4.2. Cuantificación de la sensibilidad y resistencia insulínica. | 18 |
| 1.1.4.3. Estimación de la secreción de insulina. | 19 |
| 1.1.4.4. Utilización de la glucosa en relación a la respuesta insulínica. | 20 |
| 1.1.4.5. Resistencia a la insulina durante la gestación. | 21 |
| 1.1.5. Riesgo obstétrico-riesgo postparto. | 23 |
| 1.1.6. Tratamiento de la DMG. | 25 |
| 1.1.7. Control postparto. | 27 |
| 1.2. Test de sobrecarga oral de glucosa. | 29 |
| 1.2.1. Uso en el diagnóstico de Diabetes Gestacional. | 29 |
| 1.2.2. Diagnóstico de la diabetes gestacional. | 32 |
| 1.3. Patrones glucémicos durante la sobrecarga oral de glucosa. | 38 |
| 1.3.1. Forma de la curva durante la SOG | 38 |
| 1.3.2. Mecanismos de producción. | 52 |
| 1.4. Incretinas | 55 |
| 1.4.1. Eje enteroinsular. | 55 |
| 1.4.2. GIP | 52 |
| 1.4.3. GLP-1 | 57 |
| 1.4.4. Incretinas y Embarazo | 60 |
| 2. Hipótesis y objetivos | 64 |
| 3. Pacientes y métodos | 66 |

| | |
|--|-----|
| 3.1. Pacientes | 67 |
| 3.1.1. Diseño del estudio | 67 |
| 3.1.1.1. Criterios de inclusión, exclusión y retirada | 69 |
| 3.1.2. Tamaño muestral y clasificación de los grupos evaluados. | 70 |
| 3.2. Métodos | 73 |
| 3.2.1. Variables analíticas | 73 |
| 3.2.2. Variables descriptivas | 77 |
| 3.2.3. Métodos estadísticos | 78 |
| 4. Resultados | 80 |
| 4.1. Estudio descriptivo de la población | 81 |
| 4.1.1. Datos antropométricos y resultados analíticos previos | 81 |
| 4.1.2. Variables relacionadas con la sobrecarga. | 83 |
| 4.1.3. Magnitudes bioquímicas basales. | 84 |
| 4.1.4. Respuesta del eje enteroinsular a la SOG 100 gramos. | 86 |
| 4.1.5. Variables perinatales | 88 |
| 4.1.5.1. Variables relacionadas con la madre | 88 |
| 4.1.5.2. Variables relacionadas con el recién nacido | 90 |
| 4.2. Gestantes normotolerantes y DMG | 91 |
| 4.2.1. Datos antropométricos y analíticos | 91 |
| 4.2.2. Resultados obtenidos en la SOG 100 gramos | 97 |
| 4.2.3. Variables relacionadas con la realización de la prueba | 104 |
| 4.2.4. Variables perinatales | 105 |
| 4.2.4.1. Variables relacionadas con la madre | 105 |
| 4.2.4.2. Variables relacionadas con el recién nacido | 105 |
| 4.3. Evaluación de la forma de la curva en gestantes normotolerantes. | 107 |
| 4.3.1. Parte inicial de la curva. Patrón creciente y decreciente | 107 |
| 4.3.1.1. Datos antropométricos y analíticos | 107 |
| 4.3.1.2. Resultados obtenidos en la SOG 100 gramos. | 108 |
| 4.3.1.3. Variables perinatales | 113 |
| 4.3.2. Parte final de la curva. Patrón retardado, normal e invertido. | 114 |

| | | |
|-----------------|--|-----|
| 4.3.2.1. | Datos antropométricos y analíticos basales | 114 |
| 4.3.2.2. | Resultados obtenidos en la SOG 100 gramos. | 118 |
| 4.3.2.3. | Variables perinatales | 123 |
| 4.4. | Comparación de los grupos evaluados. | 125 |
| 4.4.1. | Patrón creciente y decreciente vs. patrón retardado, normal e invertido en gestantes normotolerantes. | 127 |
| 4.4.1.1. | Evaluación del tiempo hasta el pico. | 133 |
| 4.4.2. | Variables perinatales | 134 |
| 4.5. | Utilidad de índices y forma de la curva en el diagnóstico de DMG. | 135 |
| 5. | Discusión | 140 |
| 5.1. | Características de la población de estudio | 141 |
| 5.2. | Diagnóstico de DMG: glucosa y forma de la curva. | 143 |
| 5.3. | Condicionantes de la forma de la curva y presencia de DMG. | 153 |
| 5.4. | Variables perinatales. | 155 |
| 5.5. | Gestantes normotolerantes y gestantes con DMG. | 157 |
| 5.6. | Patrones en sujetos normotolerantes. | 172 |
| 6. | Conclusiones | 180 |
| 7. | Anexos | 183 |
| 8. | Bibliografía | 193 |

Listado de Abreviaturas

| | |
|----------------|---|
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ADA | American Diabetes Association |
| ADF | Análisis de datos funcionales |
| AUC | Área under curve o área bajo la curva |
| BMI | Body mass index |
| CFP | Componente Funcional Principal |
| DI-ISI | Índice de disposición |
| DM | Diabetes mellitus |
| DMG | Diabetes Mellitus Gestacional DG Diabetes Gestacional |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| EG | Edad gestacional |
| EI | Efecto incretina |
| FPC1 | Niveles de glucemia durante la prueba |
| FPC2 | Tiempo hasta el pico |
| FPC3 | Oscilaciones |
| GBA | Glucemia basal alterada |
| GEDE | Grupo Español de Diabetes y Embarazo International Workshop |
| GIP | Glucose-dependent insulintropic peptide |
| GLP-1 | Glucagon like peptide-1 |
| GH | Hormona del crecimiento |
| Gt peak | Glucose tolerance peak. Índice de tolerancia glucídica |
| HAPO | Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes |
| HDL-c | HDL colesterol |
| HIRI | Hepatic insulin resistance index |
| HOMA-IR | Homeostatic model assessment-insulin resistance |
| IADPSG | International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group |
| IGI | Índice insulinogénico |
| IMC | Índice de masa corporal |
| IR | Insulino-resistencia |

ISI Índice de sensibilidad a la insulina

IS-SOG Índice de Sensibilidad derivado de la SOG

ITG Intolerancia a la glucosa

IWC International Workshop Conference on Gestational Diabetes

LP Lactógeno placentario

LPL Lipoproteínlipasa

MISI Muscular insulin sensivity index

MoM Múltiplo de la mediana

NTG Normotolerancia glucídica, normotolerante

NDDG National Diabetes Data Group

OMS Organización mundial de la salud

PRL Prolactina

QUICKI Quantitative insulin sensitivity check index

ROC Receiving Operating Curve

SOG Sobrecarga oral de glucosa

SI Sensibilidad a la insulina

Tp Tiempo hasta el pico

Índice de Tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Criterios diagnósticos de DMG con Sobrecarga oral de glucosa. | 36 |
| Tabla 2. Prevalencia de patrones y diagnóstico de DMG en el Hospital Universitario La Paz entre los años 2010-2013. | 48 |
| Tabla 3. Índices basales y derivados de la SOG. | 76 |
| Tabla 4. Características antropométricas, resultados del test de O`Sullivan y datos del primer trimestre de embarazo. | 82 |
| Tabla 5. Correlación entre variables bioquímicas y la edad gestacional en el momento de la SOG. | 83 |
| Tabla 6. Estudio descriptivo de las variables bioquímicas basales evaluadas en la población de estudio. | 85 |
| Tabla 7. Resultados obtenidos tras la SOG 100 gramos en gestantes. | 87 |
| Tabla 8. Reclasificación metabólica mediante un test de tolerancia a la glucosa de 75 gramos. | 89 |
| Tabla 9. Variables evaluadas en los recién nacidos. | 90 |
| Tabla 10. Comparaciones inter-grupo de los datos antropométricos y resultados del primer trimestre de embarazo en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG..... | 92 |
| Tabla 11. Resultados promedio de parámetros bioquímicos basales en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG | 94 |
| Tabla 12. Correlaciones entre glucosa, insulina, GLP-1, GIP, cortisol y GH en gestantes | 96 |
| Tabla 13. Distribución del momento pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes normotolerantes y con DMG | 98 |
| Tabla 14. Resultados promedio obtenidos tras SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG | 100 |
| Tabla 15. Correlaciones entre la concentración máxima de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP tras SOG 100 gramos. | 102 |
| Tabla 16. Resultados obtenidos en la encuesta de preparación previa y del estado general de las gestantes normotolerantes y con DMG. | 104 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 17. Evaluación de variables relacionadas con el recién nacido en gestantes normotolerantes y con DMG. | 106 |
| Tabla 18. Distribución de los picos de glucosa, insulina e incretinas en la SOG 100 gramos atendiendo al patrón de respuesta creciente y decreciente en gestantes normotolerantes (%). | 109 |
| Tabla 19. Resultados promedio obtenidos tras la SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes con patrón de respuesta creciente y decreciente. | 111 |
| Tabla 20. Frecuencia de patrones en gestantes normotolerantes. | 114 |
| Tabla 21. Datos antropométricos y del primer trimestre en gestantes con patrón normal, retardado e invertido. | 115 |
| Tabla 22. Resultados obtenidos en la encuesta de preparación previa y del estado general durante la prueba. | 115 |
| Tabla 23. Resultados basales promedio obtenidos en gestantes con patrón de respuesta retardado, normal e invertido. | 117 |
| Tabla 24. Distribución del momento pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes con patrón de respuesta retardado, normal e invertido. | 118 |
| Tabla 25. Resultados promedio obtenidos tras SOG 100 gramos obtenidos en gestantes con patrón de respuesta retardado, normal e invertido. | 119 |
| Tabla 26. Resultados inter-grupo del tiempo promedio en minutos en el que se alcanza el pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP. | 123 |
| Tabla 27. Edad gestacional promedio en el momento del parto y tipo de parto en gestantes con patrón retardado, normal e invertido. | 124 |
| Tabla 28. Variables evaluadas en los recién nacidos de gestantes con patrón retardado, normal e invertido. | 124 |
| Tabla 29. Frecuencia de patrones crecientes, decrecientes y DMG. | 125 |
| Tabla 30. Resultados obtenidos tras SOG 100 gramos en gestantes con DGM y gestantes normotolerantes con patrón creciente y decreciente. | 127 |
| Tabla 31. Frecuencia de patrones crecientes y decrecientes en gestantes normotolerantes. | 127 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 32. Distribución de patrones en gestantes atendiendo al diagnóstico de DMG y a la parte final de la curva. | 128 |
| Tabla 33. Resultados promedio obtenidos tras SOG 100 gramos. | 132 |
| Tabla 34. Resultados inter-grupo del tiempo promedio en minutos en el que se alcanza el pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP. | 134 |
| Tabla 35. Correlación entre el GTpeak e índices de resistencia y sensibilidad a la insulina. | 136 |
| Tabla 36. Áreas bajo la curva del valor absoluto del índice GTpeak, DI-ISI e IGI en gestantes tras SOG 100 gramos. | 139 |

Índice de Figuras

| | |
|---|-----|
| Figura 1. Definición de patrones de respuesta. | 72 |
| Figura 2. Distribución en semanas de la edad gestacional en el momento del parto. | 88 |
| Figura 3. Correlación entre la glucemia e insulinemia basal en gestantes. ... | 96 |
| Figura 4. Respuesta de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP tras SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG. | 101 |
| Figura 5. Correlación entre glucosa, insulina, GLP-1 y GIP pico en gestantes. | 103 |
| Figura 6. Patrones de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes con patrón creciente Vs decreciente en gestantes normotolerantes. | 112 |
| Figura 7. Respuesta a la SOG en gestantes con patrón retardado, normal e invertido. | 122 |
| Figura 8. Valor promedio del índice de tolerancia GT peak en los grupos evaluados. | 130 |
| Figura 9. Distribución de valores del índice de tolerancia GT peak en gestantes con DMG y gestantes normotolerantes. | 137 |
| Figura 10. Distribución del GT peak en gestantes con DMG y gestantes normotolerantes atendiendo a la parte final de la curva. | 138 |
| Figura 11. Curvas ROC para los índices GT peak, DI-ISI e IGI en gestantes. | 139 |

Índice de Anexos

| | |
|---|-----|
| Anexo 1. Proyecto de Investigación. | 183 |
|---|-----|

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Diabetes Mellitus Gestacional.

1.1.1. Definición.

La tesis doctoral del Dr. H. Bennewitz, de la Universidad de Berlín, que data del año 1824, es la primera referencia en la literatura que se tiene sobre Diabetes y embarazo. El Dr. Bennewitz entendió que existía una relación entre ambas y que plasmó en la siguiente frase: "Cuando aparece el embarazo, aparece la diabetes, cuando se acaba el embarazo, poco después acaba la diabetes" (1).

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) o Diabetes Gestacional (DMG), constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia al embarazo, afectando al pronóstico de la madre y al de su futuro hijo. Hasta un 12% de las gestantes, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentarán diabetes en el transcurso de su embarazo (2).

Hasta el año 2015, la American Diabetes Association (ADA) definía la DMG como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, con independencia de la necesidad de tratamiento insulínico o de que permanezca después del embarazo. La actual y creciente epidemia de obesidad en mujeres en edad fértil y el aumento de edad en gestantes son causas del incremento de Diabetes tipo 2 (DM2) no diagnosticada y presente antes del embarazo. Por este motivo, actualmente la ADA considera que la DMG es exclusivamente la diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de gestación, excluyendo las pacientes con criterios diagnósticos de Diabetes tipo 1 o 2 (3). La Sociedad internacional de Diabetes y Embarazo, "International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group" (IADPSG), es un grupo de consenso con representación de múltiples organizaciones de obstetricia y endocrinología. Recomienda diferenciar a este subgrupo de mujeres,

diagnosticándolas como probable diabetes pre-gestacional o diabetes franca y aplicando los mismos criterios diagnósticos de DM2 en población no gestante (4). Este grupo posee mayor riesgo de malformaciones congénitas, mayor riesgo de desarrollar complicaciones (neuropatía y retinopatía) que precisen tratamiento durante la gestación, necesidad de iniciar tratamiento de forma más precoz, un seguimiento más estrecho para normalizar la glucemia y la necesidad de confirmar y tratar adecuadamente la diabetes después de la gestación (5,6).

Respecto a los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes de la hiperglucemia, la DMG comparte con la DM2 la resistencia a la insulina, que aparece progresivamente durante el embarazo. También comparten muchas de las manifestaciones clínico-bioquímicas como son la obesidad, la hipertensión arterial o la dislipemia. En cierto modo se podría considerar a la DMG como una fase temprana de desarrollo de DM2 y es conocido que las mujeres que han padecido DMG tienen una probabilidad del 35 al 60 por ciento de desarrollar diabetes en los próximos 10-20 años (2).

En 1952, Jorgen Pedersen postuló que la hiperglucemia materna provoca la hiperglucemia fetal, dando como resultado una respuesta de hiperinsulinismo fetal causante de muchas de las manifestaciones en el recién nacido (7). Los hijos de mujeres con DMG no controlada pueden padecer macrosomía y diversos trastornos metabólicos postparto como son la hipoglucemia neonatal, policitemia, ictericia neonatal y un mayor riesgo de malformaciones congénitas, incrementándose la mortalidad perinatal. La macrosomía fetal y las complicaciones metabólicas en la madre son las causantes del incremento de complicaciones obstétricas en estas pacientes (5).

1.1.2. Prevalencia.

La prevalencia de DMG depende de los criterios diagnósticos empleados (8,9). En España se estima que entre un 1-12% de los

embarazos cursan con DMG según el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) (2).

En un estudio realizado en el Hospital Universitario La Paz se anotó una prevalencia del 4,5% en el año 1989 (10), que en estudios posteriores se incrementó hasta el 10,7% (11).

Los puntos de corte diagnósticos para la glucemia basal y en los tiempos post sobrecarga se han ido modificando desde su descripción inicial, intentando relacionar el diagnóstico de la hiperglucemia materna con la presencia de riesgo obstétrico o perinatal. Es por esto que los datos de la literatura ofrecen prevalencias muy variables de DMG que van desde menos del 1% hasta el 22.3% (12-16).

La frecuencia de la DMG se ha duplicado en la última década paralelamente a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas. Se ha visto que el origen étnico y la edad en el momento de la gestación son dos factores importantes en la aparición de esta enfermedad (12).

1.1.3. Factores de riesgo.

Un aspecto importante en el diagnóstico es si se debe aplicar un screening universal a todas las gestantes. Los defensores del estudio universal se basan en la importancia de diagnosticar la DMG para disminuir la morbilidad materna y fetal.

Estudios recientes han puesto en evidencia que tratar la DMG "leve" mejora la morbilidad materna y fetal. Con el cribado basado en la presencia de factores de riesgo comparado con el estudio universal se dejarían de diagnosticar la mitad de las mujeres con DMG (1.4 % vs 2.7%) (17). Las tres primeras "International Workshop Conference on Gestational Diabetes" (IWC) apoyaron la realización del estudio de forma universal, sin embargo en la cuarta y quinta reunión se recomendó el cribado selectivo.

El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) (The American College of Obstetricians and Gynecologists) reconoce que el cribado universal es la aproximación más sensible y práctica ya que sólo el 10% de la población gestante no se sometería a estudio, aunque puntualizan que puede ser omitido en las mujeres con bajo riesgo (18).

Factores de riesgo que se correlacionan con la aparición de DMG son edad; ≥ 35 años, obesidad y factores de resistencia insulínica previos al embarazo. Existe además asociación familiar en la presentación de DMG. El conocimiento de estos factores de riesgo permite orientar las estrategias diagnósticas en grupos de riesgo. Así se consideran factores de riesgo elevados (3):

- ❖ Edad ≥ 35 años
- ❖ Antecedentes personales de DMG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa.
- ❖ Resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DMG no diagnosticada (p. ej. macrosomía).
- ❖ Historia de DM en familiares de primer grado.
- ❖ Diagnóstico de ovario poliquístico.
- ❖ Glucosuria.

Según la ADA y reflejado en el Standars of Medical Care de 2017 en el cual se incorporan una serie de modificaciones en comparación a las publicaciones de años anteriores, se llevará a cabo un screening a todos los individuos que asocien riesgo, independientemente de si son o no gestantes. Se consideran factores de riesgo (3):

- ❖ Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ en el caso de estadounidenses de origen asiático
- ❖ Pacientes en primer grado diagnosticados de diabetes
- ❖ Riesgo asociado a determinadas etnias/razas (africanos, americanos, latinos, asiáticos y Pacífico)

- ❖ Partos previos con recién nacido con 4 kg de peso o previamente diagnosticadas de diabetes gestacional
- ❖ Sedentarismo
- ❖ Hipertensión (140/90 mmHg) o tratamiento de la misma
- ❖ Niveles de HDL-colesterol <35 mg/dL y/o niveles de triglicéridos >250 mg/dL
- ❖ HbA1c > 5,7%, intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada en resultados previos
- ❖ Otras circunstancias clínicas asociadas a resistencia insulínica (Obesidad mórbida, Acanthosis nigricans)
- ❖ Antecedentes de enfermedad cardiovascular o riesgo asociado.

1.1.4. Mecanismos de producción.

La DMG es una enfermedad heterogénea con una diversidad fenotípica y genotípica común a otras formas de diabetes. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico que desencadena el inicio, en la mayoría de los casos se caracteriza por un aumento de la resistencia a la insulina y una disminución de su secreción, ambos defectos característicos de la DM2. Aunque es menos frecuente, un pequeño porcentaje de mujeres gestantes desarrollaran diabetes autoinmune o sufren el debut de una diabetes monogénica (19-20).

1.1.4.1. Secreción y resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina se define clínicamente como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina exógena o endógena, para aumentar la captación y utilización de glucosa en un individuo, tanto como lo hace en una población normal. En 1936, Harold Himsworth planteó que la diabetes mellitus es una enfermedad en la cual la lesión esencial es una capacidad disminuida del tejido para utilizar la glucosa. Cuestionó la creencia general

de que todos los casos de diabetes humana podrían explicarse por la deficiencia de insulina y planteó la posibilidad de que la diabetes podría resultar tanto de la acción ineficiente como de la falta de insulina. Diferenció dos tipos de DM en términos clínicos, señalando la diabetes insulino-sensible que tiende a ser grave y la diabetes insulino-insensible, generalmente menos grave (21).

La acción de la insulina es la consecuencia de la unión a su receptor. Dos cascadas importantes de interacciones proteína-proteína median la acción de la insulina intracelular: una vía está involucrada en la regulación del metabolismo intermedio y la otra juega un papel en el control de los procesos de crecimiento y mitosis. La regulación de estas dos vías distintas puede dissociarse. De hecho, algunos datos sugieren que la vía que regula el metabolismo intermedio está disminuida en la DM2, mientras que la regulación de los procesos de crecimiento y la mitosis es normal (22).

Se han propuesto varios mecanismos como causas posibles subyacentes al desarrollo de la resistencia a la insulina y al síndrome de resistencia a la insulina. Estos incluyen: anomalías genéticas de una o más proteínas de la cascada de acción de la insulina, malnutrición fetal y aumentos en la adiposidad visceral. La resistencia a la insulina se produce como parte de un grupo de anomalías cardiovasculares y metabólicas comúnmente denominado "síndrome de resistencia a la insulina" o "síndrome metabólico".

Este grupo de anomalías puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2, aterosclerosis acelerada, hipertensión o síndrome de ovario poliquístico dependiendo del antecedente genético del individuo que desarrolla la resistencia a la insulina (23).

La insulino-resistencia (IR) refleja un defecto en la acción de la insulina a nivel periférico fundamentalmente en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. Como consecuencia, se incrementa la secreción de insulina con el fin de mantener la normoglucemia, pudiendo comprometer la funcionalidad de la célula β pancreática y desarrollarse una DM2 (24).

El defecto en la secreción de insulina por la célula β pancreática puede tener un carácter crónico y estar presente antes y después del embarazo, agravándose durante la gestación. Se han descrito 3 posibles causas que condicionan dicha disfunción; la autoinmunidad pancreática (propia de una prediabetes tipo 1), la presencia de una diabetes monogénica (diabetes mitocondrial y fundamentalmente diabetes tipo MODY) y el fracaso de la respuesta pancreática a la IR periférica a causa de la predisposición por factores genéticos. En el fracaso de la respuesta compensatoria pancreática se han involucrado el aumento de la producción de determinados péptidos (incretinas, somatostatina, neurotensina, pancreastatina, etc.) que pueden inhibir la liberación de insulina, el efecto de la glucotoxicidad, la lipotoxicidad y el acúmulo de polipéptido pancreático amiloide (19).

1.1.4.2. Cuantificación de la sensibilidad y resistencia insulínica.

En los últimos 20 años se han propuesto diversos índices de estimación de sensibilidad o resistencia insulínica basados en la determinación de glucemia e insulina en situación homeostática o en hiperglucemia controlada.

El método de referencia para cuantificación de la sensibilidad a la insulina (SI) es el método del pinzado o Clamp Euglicémico hiperinsulínico. No obstante, en la práctica clínica habitual se utilizan métodos más sencillos, menos costosos y que permiten una estimación de la misma por medio de ecuaciones denominados índices de sensibilidad y resistencia.

Para la práctica clínica habitual, se suele emplear el "homeostatic model assessment-insulin resistance" (HOMA-IR) (25) para estimar la resistencia a la insulina y el índice QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) para la sensibilidad (26). Ambos índices se calculan con los resultados de glucemia e insulinemia basal.

Existen otros índices para la cuantificación de la sensibilidad o resistencia insulínica basados en la respuesta frente a la hiperglucemia controlada, habitualmente una sobrecarga oral de glucosa (SOG).

En 1999, Matsuda y DeFronzo (27) validaron el Índice de Sensibilidad derivado de la SOG (IS-SOG) o "Composite index" en el cual se emplean valores de glucosa e insulina tras sobrecarga frente al tradicional método del Clamp Euglicémico. El índice de Matsuda, ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos para estimar la sensibilidad a la insulina. Recientemente, la reducción de los tiempos de muestreo para el cálculo del IS-SOG empleando una SOG (28,29), ha demostrado producir valores que se correlacionan bien con la sensibilidad a la insulina medida con el método de referencia del Clamp Euglicémico. Kirwan et al. comprobaron que la estimación de la sensibilidad mediante IS-SOG durante el embarazo es significativamente mejor que los valores de glucosa e insulina basales (30).

El índice de sensibilidad a la insulina (ISI) se calcula teniendo en cuenta tanto los valores basales como los obtenidos en distintos tiempos de la prueba (27).

1.1.4.3. Estimación de la secreción de insulina.

La secreción de insulina estimada por el índice IGI (Insulinogenic Index) atiende a la respuesta inicial y rápida de insulina en los Primeros 30 minutos frente al incremento de glucosa en el mismo intervalo de tiempo (31,32).

En el estudio realizado por Abdul-Ghani et al. se evaluó la secreción y acción de la insulina a través de índices basales y derivados de la SOG frente al método de referencia del Clamp en pacientes con intolerancia a la glucosa (ITG) y/o glucemia basal alterada (GBA). Se calculó el índice insulinogénico (IGI) para estimar la respuesta inicial de insulina y el índice de disposición (DI-ISI) se empleó para evaluar la funcionalidad de la célula β pancreática que se relaciona con la sensibilidad en tejidos. Según los

autores en pacientes con ITG existe una combinación de deficiencia en la secreción y resistencia periférica a la insulina que produce un pico más tardío tras SOG a los 120 min (33).

Con el DI-ISI se evalúa conjuntamente la secreción y la sensibilidad periférica a la insulina, siendo el resultado del producto de los índices IGI e ISI (34,35).

Otros índices aplicables para estimar la resistencia tejido-específica son el índice MISI y el índice HIRI.

El HIRI de las siglas "Hepatic insulin resistance index", estima la resistencia hepática a la acción de la insulina, método validado por Matsuda y DeFronzo (27).

El HIRI se calcula empleando valores de glucosa e insulina basales. Valores superiores se correlacionan con una mayor resistencia a nivel hepático y una menor capacidad supresora de insulina de la producción endógena de glucosa tras SOG.

El índice MISI de las siglas "muscular insulin sensitivity index" hace referencia a la sensibilidad a nivel de músculo esquelético (35). El índice MISI estima la resistencia muscular teniendo en cuenta la tasa de descenso de la concentración plasmática de glucosa desde su valor pico hasta su nadir durante la SOG.

1.1.4.4. Utilización de la glucosa en relación a la respuesta insulínica.

El "GT peak", cuyas siglas derivan del nombre anglosajón "Glucose tolerance peak" fue descrito en 1976 por Sluiter para estimar la tolerancia a la glucosa (36). Se calcula teniendo en cuenta únicamente la concentración de glucemia máxima y es independiente del momento en que se alcanza el pico. Los estudios sobre el GT peak datan de los años 70 no siendo empleado en la práctica clínica habitual a pesar de ser una determinación muy sencilla. Sólo hemos encontrado un estudio reciente que evalúa el

empleo del GT peak en pacientes jóvenes y obesos atendiendo a patrones de respuesta (34).

En el estudio realizado por Olefsky et al. evaluaron la relación entre el GT peak y la pérdida de peso en pacientes obesos obteniendo que mejoraba la tolerancia a medida que disminuye el BMI (37). Zimmet evaluó la influencia del momento de realización de la SOG en la tolerancia estimada por GT peak, obteniéndose una mejor tolerancia por la mañana, debido a una respuesta retardada de la insulina a la carga de glucosa por la tarde (38). Ello es debido a que se han descrito variaciones circadianas de la tolerancia a la glucosa que se correlacionan con una ritmicidad simultánea en la respuesta a la insulina, siendo menor su secreción a medida que avanza el día (39).

1.1.4.5. Resistencia a la insulina durante la gestación.

Fisiológicamente, el embarazo genera una situación de resistencia periférica a la insulina con el fin de aprovechar la hiperglucemia resultante tras las comidas y facilitar la transferencia de glucosa al feto. El principal motivo de dicha resistencia es una disminución de la sensibilidad en tejidos periféricos, principalmente en músculo y tejido graso materno que puede alcanzar hasta un 80%, iniciándose en el segundo trimestre y avanzando en el resto del embarazo (20,40). Es sabido, que conforme avanza la gestación se incrementa de forma adicional la secreción de distintas hormonas contrainsulínicas como son el cortisol, la prolactina (PRL) y el glucagón. Además la ganancia de peso ponderal y aumento del índice de masa corporal (IMC o BMI) materno es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DMG (41-43).

En el primer trimestre de embarazo, estrógenos y progesterona actúan sobre las células β pancreáticas incrementando la secreción de insulina. De éste modo, se incrementa la utilización periférica de glucosa,

aumenta el depósito de glucógeno hepático y disminuye la producción hepática, generándose un estado general anabólico en la madre.

A partir de las 20 semanas de gestación se promueve una situación de catabolismo acelerado en la madre, con el fin de incrementar la glucosa disponible para su utilización fetal. En ésta fase actúan hormonas de producción placentaria, como el lactógeno placentario (LP) y hormonas producidas por la madre como el cortisol y la PRL que contribuyen a la aparición de resistencia periférica a la insulina que trata de ser compensada con un incremento en la secreción de la misma. A nivel metabólico, se manifiesta con una tendencia a la intolerancia glucídica con disminución de los depósitos hepáticos de glucosa y un aumento de la glucemia que favorece el transporte transplacentario. También es conocido el papel de los ácidos grasos libres, que provocan una disminución de la utilización de la glucosa a nivel periférico. Esta insulino-resistencia es más significativa a nivel periférico y en menor grado a nivel hepático (20).

La resistencia insulínica se acompaña de una alteración del metabolismo lipídico materno con elevaciones significativas de lípidos en la última etapa de la gestación. La concentración de lípidos circulantes en DMG versus embarazo normal ha sido ampliamente evaluada, observando mayores niveles de triglicéridos en todos los trimestres en GDM y que se correlaciona positivamente la resistencia a la insulina (44).

En un metaanálisis publicado en 2015 se publica un resultado similar, evaluando 60 estudios en gestantes normotolerantes y con DMG y en todos los trimestres de embarazo (45).

Durante la gestación se ha observado una marcada hipertrofia e hiperplasia de las células β -pancreáticas como base de la respuesta insulínica incrementada. En el hígado la insulina disminuye la producción de glucosa gracias a la inhibición de la gluconeogénesis, inhibe la degradación de glucógeno y favorece su síntesis (glucogenogénesis). Se ha observado que dicha hiperfunción se correlaciona con una elevación de transaminasas en sangre (46) y que niveles incrementados de enzimas hepáticas se

correlacionan con síndrome metabólico y resistencia a la insulina (47). Torgersen et al. evaluaron dicho incremento en gestantes con DMG y normotolerantes y obtuvieron correlación con el HOMA-IR (48).

1.1.5. Riesgo obstétrico-riesgo postparto.

La DMG supone un aumento de morbilidad para la madre y el hijo. La presencia de hiperglucemia en el periodo de organogénesis puede ocasionar abortos y malformaciones congénitas, principal causa de morbimortalidad en el recién nacido de madre con diabetes pre-gestacional (40,50-51). En la gestante, se incrementa el riesgo de infecciones urinarias, candidiasis vaginal, poli-hidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad en el recién nacido (20,40).

El parto por cesárea se ha descrito con mayor frecuencia en mujeres con DMG que en gestantes no diabéticas. En este grupo se ha observado un riesgo de cesárea primaria de 1,5 a 3,5 veces superior al de las gestantes no diabéticas y un riesgo de cesárea global del 1,5 a 2,3 veces superior (50).

Un ambiente de hiperglucemia genera un estímulo crónico para la secreción de insulina fetal, lo que provoca una hipertrofia compensatoria de los tejidos sobre los que actúa la hormona originando macrosomía en el recién nacido, que será causante de complicaciones en el parto (riesgo de traumatismo obstétrico, aumento de la tasa de cesáreas, inmadurez fetal). El desarrollo del feto en un ambiente de hiperinsulinismo conlleva alteraciones metabólicas en el periodo neonatal como es la mayor frecuencia de hipoglucemia neonatal (51,52).

Para conocer la influencia de un embarazo previo con un feto macrosómico sobre el desarrollo de alteraciones metabólicas en el puerperio, se han realizado varios estudios como el de Kew et al. Los resultados mostraron que las mujeres con DMG y con un recién nacido macrosómico no presentaron disfunción metabólica postparto. Estos autores

proponen que la DMG podría ser producida por un embarazo previo con recién nacido macrosómico (53).

Actualmente sigue sin estar claro a partir de qué nivel la glucemia materna produce riesgo para el feto. Las opiniones de los expertos sobre cuándo realizar revisiones para detectar DMG están divididas, mientras que algunos creen que una hiperglucemia leve aumenta el riesgo para la salud del bebé, otros afirman que ligeras elevaciones de la glucemia no tendrían efectos adversos y que deberían abandonarse los esfuerzos sistemáticos por diagnosticar la DMG.

Para responder a ésta pregunta se diseñó el estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), que se desarrolló entre los años 2007-2009 con el auspicio del IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups). En el estudio HAPO se evaluaron cuatro resultados adversos principales: peso al nacer (macrosomía), niveles elevados de insulina en el feto, parto por cesárea y aparición de hipoglucemia neonatal (51).

Se detectó una estrecha asociación lineal entre niveles de glucosa en plasma de la madre y bebés con mayor peso al nacer, la cual siguió siendo notable tras realizar ajustes según el centro de estudio, el IMC de la madre, su altura o su edad.

Según los hallazgos del estudio, la probabilidad de tener un recién nacido macrosómico era hasta seis veces más alta. De manera similar, la probabilidad de que el recién nacido tuviese un valor de péptidos C del percentil 90 de la población de referencia (hiperinsulinemia fetal) fue hasta ocho mayor.

También se demostró una débil asociación con el parto por cesárea y la hipoglucemia neonatal.

Pertot et al. en 2011 informan los resultados de un estudio que evaluó si las características clínicas maternas y los valores bioquímicos disponibles en el momento del diagnóstico de la DMG permitían predecir en qué embarazadas se requeriría utilizar insulina. Los autores de este estudio

concluyeron que los factores asociados fueron los valores de la glucemia durante el embarazo, edad gestacional en la que se realiza el diagnóstico y la historia familiar de diabetes (52).

En el estudio realizado por Hunter et al. se observa que los recién nacidos de madres diabéticas tienen 5 veces mayor riesgo de hipoglucemia severa, un incremento de 4 veces de macrosomía y dos veces de ictericia neonatal (54).

1.1.6. Tratamiento de la DMG.

En contraposición a la falta de consenso existente en cuanto al diagnóstico de DMG, el tratamiento de la misma está claramente establecido. Se recomienda la prescripción de dieta limitando la ingesta de hidratos de carbono entre el 40-45% del total de calorías y realizar ejercicio físico moderado. En el 90% de los casos, la DMG se controla con un tratamiento dietético adecuado e individualizado. La dieta es de tipo normocalórica, excepto en las embarazadas con obesidad importante en las que se puede indicar una restricción calórica, evitando la aparición de cetosis y cetonuria que se ha relacionado con alteraciones en el desarrollo intelectual del feto (55,56). Si ambas medidas no son suficientes para estabilizar la situación metabólica materna, será necesario añadir tratamiento farmacológico adicional. La insulina, es el fármaco que ha demostrado de forma más consistente reducción de la morbilidad materno-fetal cuando se añade al tratamiento nutricional (57), indiscutible en el caso de la mujer con diabetes tipo 1 pre-gestacional.

Tuffnell et al. compararon el tratamiento exclusivamente con dieta respecto al tratamiento combinado con dieta e insulina en la DMG y en la hiperglucemia sin alcanzar los niveles diagnósticos. En ésta revisión no se pudo encontrar diferencia significativa en la disminución del porcentaje de cesáreas, ni de la prevalencia de macrosomía. La única diferencia

encontrada fue una menor incidencia de hipoglucemias neonatales en el grupo de dieta e insulina (58).

En general, no hay un aumento de la demanda energética durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la mayoría de gestantes con un peso normal y proporcional a la edad gestacional requieren de manera adicional 300 kcal/día en el segundo y tercer trimestre (56). El plan dietético debe ser individualizado para abordar la vigilancia de la glucemia a través del control nutricional y los cambios de estilo de vida.

Es esencial en la mejora de los niveles glucémicos la participación activa del paciente, quien a través de la educación adquiere una mayor comprensión de los efectos de largo alcance que su participación tendrá sobre su salud y en la de su futuro hijo (2). La automonitorización de glucemias a lo largo del día es recomendada para las mujeres con DMG. En el caso de que los niveles de glucosa excedan los puntos de corte establecidos, el siguiente paso es la instauración del tratamiento con insulina, una vez que ha fracasado el programa de dieta y ejercicio físico inicial.

El tratamiento con insulina es un axioma sujeto a controversia frente al uso de antidiabéticos orales como la Gliburida. Entre los objetivos propuestos a alcanzar en un futuro cercano en la última reunión IWC se encuentra estudiar los efectos de éste antidiabético oral en la madre y los resultados o complicaciones neonatales en comparación con la terapia tradicional con insulina (59).

En los últimos años se han publicado distintos trabajos sobre tratamientos alternativos como la familia de las Sulfonilureas, en concreto la Glibenclamida, que no atraviesa la barrera placentaria y se ha defendido como segura en el tratamiento de la DMG. Otros expertos abogan por el uso de la Gliburida y se compara la eficacia del fármaco en alcanzar los niveles de glucemia recomendados en comparación al uso de insulina y las posibles complicaciones maternas y neonatales. En el estudio realizado por Langer y

colaboradores se demostró que la Gliburida fue tan segura y eficaz como insulina en el tratamiento de mujeres con DMG (60).

1.1.7. Control postparto.

Las gestantes con DMG diagnosticada se someten a revisiones protocolizadas para descartar el posible desarrollo de una situación de prediabetes o una posterior DM2. El estado glucémico materno debe ser reclasificado a las 6-12 semanas postparto y cada 3 años si se diagnostica de Diabetes, GBA o ITG. Tras las 6-12 semanas y una vez finalizada la lactancia materna, se efectúa una reevaluación mediante SOG de 75 gramos.

Según un estudio realizado en el Hospital Universitario La Paz, se obtiene que la tasa de diabetes en la evaluación posparto fue del 5,4%, un 74,6% presenta tolerancia normal y un 10,4% mantiene la intolerancia glucídica; con 5,8% de GBA y un 3,7% GBA asociada a ITG (61). La presencia de DM en el postparto se correlaciona con múltiples factores como son el grado de alteración metabólica durante el embarazo, necesidad de insulina durante el embarazo, edad gestacional en el momento del diagnóstico de la diabetes gestacional, obesidad, ganancia de peso durante el embarazo y en el posparto, presencia de auto-anticuerpos anti islotes pancreáticos, edad materna, historia familiar de diabetes, recurrencia de la diabetes gestacional y macrosomía (61,62).

En los estudios de seguimiento sobre la cohorte original de pacientes diagnosticadas con los criterios de O'Sullivan y Mahan se encontró una progresión a DM2 en el 50% de las mujeres que habían cursado el embarazo con DMG (63). Una revisión sistemática de la literatura de 28 estudios encontró que la incidencia acumulada de DM2 varió de 2,6 a más del 70 % en estudios con seguimiento posparto entre las 6 semanas a 28 años (64). En otro estudio de metaanálisis se calculó el riesgo relativo de

desarrollar diabetes tras DMG y se obtuvo un riesgo de 6.0 (95 % CI 4,1 a 8,8) (65).

1.2. Test de sobrecarga oral de glucosa.

1.2.1. Uso en diagnóstico de Diabetes Gestacional.

La sobrecarga oral de glucosa se ha utilizado tradicionalmente para clasificar los distintos estados glucémicos y permite valorar de forma conjunta la funcionalidad del sistema hormonal y endocrino que interviene en la regulación post-ingesta (66).

Desde los años 60 se reconoció la importancia de diagnosticar de forma precoz la diabetes utilizando la SOG frente al diagnóstico basado en la glucemia basal exclusivamente (67,68). Al menos existen 6 recomendaciones distintas del uso de la SOG con modificaciones en la cantidad de glucosa utilizada (de 50 a 100 gramos) o teniendo en cuenta factores como es el IMC (69). En el estudio realizado por Abdul-Ghani et al. se señala que el pico de glucemia máximo o la forma de la curva de glucemia aportan información en este sentido. Los sujetos con GBA tuvieron una eliminación de glucosa del torrente sanguíneo similar a los sujetos normales, mientras que los sujetos con ITG exclusivamente o combinada con GBA habían reducido significativamente su capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre. En los pacientes con GBA se observaba un incremento rápido de glucosa tras SOG con un pico máximo a la hora y posterior disminución de niveles hasta la normalidad a las 2h. En los pacientes con ITG el incremento de glucemia fue más gradual en el tiempo y se mantenía más allá de la hora de la prueba, manteniendo niveles de glucosa a las dos horas considerablemente superiores a los pacientes con GBA (70).

La capacidad de detectar estados de intolerancia glucémica hace que la SOG sea la prueba de referencia para el despistaje de DMG.

Para evitar la sobrecarga diagnóstica de 75-100 g. a todas las gestantes en programas de screening poblacional se utiliza una prueba inicial con una sobrecarga de 50 g de glucosa y determinación de glucemia

a la hora (Test de O 'Sullivan). El test es positivo si la glucemia a la hora es mayor de 140 mg/dL, presentando una sensibilidad del 79% (71). La disminución del punto de decisión a 130 mg/dL aumenta la sensibilidad de la prueba al 100% pero se incrementa en un 15-20% el número de gestantes que deben realizar la SOG diagnóstica (66). Algunos autores recomiendan utilizar el punto de corte en función de características de la población evaluada, fundamentalmente teniendo en cuenta la etnia de las gestantes (72).

La SOG con 100 g. se realiza habitualmente en un plazo de 3-7 días. Se efectúa una extracción de sangre basal en ayunas de 8-12 horas tras la cual se realiza la ingesta supervisada del preparado glucosado, que consiste en una disolución de 100 gramos de glucosa en un volumen de 250 ml de agua. Se realizan tres extracciones adicionales para la determinación de glucemia a los 60, 120 y 180 minutos. Los tres días previos a su realización se recomienda a la embarazada, la ingesta de una dieta no restrictiva en carbohidratos o por lo menos con un aporte diario superior a 150 gramos.

Los primeros datos de uso de la SOG para el diagnóstico de DMG provienen de la experiencia de O 'Sullivan y Mahan en 1964 (16) que administraron 100 g de glucosa oral a 752 mujeres gestantes no seleccionadas y analizaron las glucemias en tiempo basal y tras sobrecarga a 1, 2 y 3 horas post-ingesta. Los puntos de corte diagnósticos los establecieron en valores iguales o superiores a la media más dos desviaciones estándar.

Uno de los puntos críticos de la utilización de la SOG como criterio diagnóstico de DM es su reproducibilidad. La estandarización de la SOG respecto a procedimiento de realización, cantidad de glucosa ingerida, tiempos de medida y criterios diagnósticos se encuentra en constante evaluación hasta la actualidad. La estandarización de la SOG permite alcanzar una reproducibilidad del 75%, semejante a la de otros métodos diagnósticos (73).

A pesar de estandarizar las condiciones de realización de la prueba, la respuesta glucémica puede variar en un mismo paciente en diferentes ocasiones en relación a condicionantes que afecten a la absorción intestinal o a la respuesta hormonal responsable de su redistribución. Diversos autores, se han centrado en estudiar las diferentes variables que afectan a la misma como son las condiciones de realización de la prueba, incluyendo el preparado glucosado, la carga de glucosa empleada, el tiempo empleado en ingerirlo, el momento del día en el cual se lleva a cabo la prueba y las horas de ayuno previas al test (74-78).

En un estudio propio preliminar a este proyecto, nos propusimos analizar la reproducibilidad de la SOG 100 gramos y la respuesta de distintas hormonas implicadas en la regulación del metabolismo glucídico en sujetos sanos (79). Para ello, se seleccionaron cuatro mujeres sanas y se llevaron a cabo dos SOG 100 gramos separadas 15 días y bajo las mismas condiciones de preparación previa a la realización de la prueba. Los resultados que obtuvimos fueron que en un modelo multivariante que evalúa de forma conjunta la reproducibilidad de la respuesta de múltiples parámetros bioquímicos a una SOG, existe un efecto significativo inter-sujetos, pero no intra-sujetos, lo que indicaba una alta individualidad en la respuesta a la SOG en parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo hidrocarbonado. Por otra parte, El grado de reproducibilidad en un mismo sujeto se pudo cuantificar como coeficiente de variación intraindividual como medida de la variabilidad biológica intraindividual y que fue semejante para las determinaciones basales y para los tiempos de muestreo, lo que indica una importante reproducibilidad en el patrón de respuesta y comparable a la publicada en los parámetros en los que está disponible (80).

1.2.2. Diagnóstico de la Diabetes Gestacional.

Aunque fuera del embarazo se acepta la glucemia basal, la HbA1c y la SOG como métodos diagnósticos para la DM, la SOG es la prueba de referencia para el diagnóstico de DMG.

Los criterios iniciales fueron establecidos hace más de 40 años y con distintas modificaciones que permanecen en uso hoy en día. En la primera visita de control del embarazo hay que tener en cuenta que el importante aumento de la prevalencia de DM2 en mujeres jóvenes, relacionada con la creciente epidemia de obesidad en los países desarrollados puede hacer necesario un despistaje de diabetes pre-gestacional, que debería efectuarse con criterios similares a los utilizados fuera del embarazo. En el segundo trimestre de gestación debe efectuarse el despistaje de DMG al menos en las mujeres con factores de riesgo, principalmente la edad, sobrepeso y los antecedentes personales o familiares de alteración del metabolismo hidrocarbonado (3).

Resulta difícil unificar las estrategias diagnósticas si tenemos en cuenta que la DMG es un concepto en continuo cambio que relaciona alteraciones en el metabolismo materno con su efecto en la fisiología, crecimiento y desarrollo fetal y que la relación entre la intolerancia hidrocarbonada y la mortalidad perinatal es directa y continua, de manera que la elección de criterios diagnósticos es relativamente arbitraria. Este concepto de espectro patológico continuo ya fue sugerido por O'Sullivan y Mahan en 1973 y ha sido corroborado en estudios posteriores (16). Los criterios iniciales no identificaban necesariamente embarazos con riesgo aumentado de morbi-mortalidad perinatal, ya que fueron establecidos con el fin de identificar mujeres que presentaban alto riesgo de desarrollar diabetes después de la gestación.

Respecto al test diagnóstico a utilizar existen actualmente dos tendencias; una prueba de cribado inicial y la realización posterior, en caso de positividad de una prueba de confirmación diagnóstica y las

recomendaciones más recientes de ADA y OMS, derivadas del grupo IADPSG que excluyen la prueba de cribado, realizando únicamente una prueba diagnóstica similar a la propuesta en población no gestante con una SOG de 75 gramos.

Respecto a si es conveniente realizar una selección del grupo de gestantes con mayor riesgo de desarrollar DMG o llevar a cabo un despistaje universal en todas las gestantes, tanto la ADA como la OMS han adoptado los criterios derivados del estudio HAPO. Propugnan la utilización de los mismos criterios diagnósticos que en la población general, argumentando las ventajas que tendría la utilización de dicha recomendación al unificar el método diagnóstico dentro y fuera del embarazo. No obstante algunos países siguen siendo reticentes a asumir ésta nueva estrategia diagnóstica debido al incremento de prevalencia de diabetes que supone.

En cuanto a los puntos de decisión en la SOG, las principales sociedades científicas se mueven entre dos tendencias. La recomendación de la OMS es utilizar los mismos puntos de corte que en población no gestante y la ADA propugna puntos de corte específicos durante la gestación, que han ido modificándose en los últimos años según se han ido conociendo resultados de estudios que asocian los resultados obtenidos de esta clasificación respecto a resultados en la salud de la madre o el hijo.

En el caso de población no gestante, la ADA aceptó en Enero del 2010, la incorporación de la HbA1c a los criterios ya existentes como prueba diagnóstica de DM, con un punto de corte de 6,5% y 5,7% para pre-diabetes. Sin embargo, no se promueve su utilización durante el embarazo, ya que se produce una disminución en los niveles de HbA1c durante la gestación por lo que serán necesarios establecer valores específicos para mujeres gestantes y relacionados con la edad gestacional (3).

Existen varios estudios en los que se evaluó el punto de para emplear la HbA1c en el segundo y tercer trimestre como prueba de detección de DMG (81-84). Se concluye que la HbA1c es complementaria a la SOG pero no presenta la sensibilidad y especificidad adecuada para el diagnóstico de

DMG, al no existir un patrón claro entre la relación directa entre HbA1c y la probabilidad de diabetes gestacional, aunque bien es cierto que se obtienen mayores valores en gestantes con DMG (85).

La OMS ha publicado en el 2013 una guía actualizando las recomendaciones y estrategias diagnósticas de DMG que sustituye a la última guía de 1999 (9,86).

La OMS adopta el despistaje universal propuesto por el "International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups" (IADSPG) en el 2010. Se espera detectar la diabetes no reconocida previamente al embarazo e iniciar tratamiento y seguimiento al igual que en el caso de la diabetes previa al embarazo. Proponen que se usen en la mujer gestante los mismos puntos de corte diagnósticos que en población no gestante (Tabla 1) y empleando la SOG de 75 gramos. El enfoque para el screening será el de "un paso", propuesto por el Consenso IASDPG (4).

La ADA recomienda analizar los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de diabetes de forma rutinaria en todas las embarazadas y en su caso, una SOG como método de diagnóstico y confirmación. En la primera visita prenatal recomienda estudiar a aquellas mujeres con factores de riesgo para desarrollar DM2 y entre las semanas 24-28 a todas las mujeres no diagnosticadas previamente.

Hasta el año 2011, se recomendaba el despistaje universal en el segundo trimestre de embarazo, utilizando la estrategia de O'Sullivan y Mahan, basada en una prueba de despistaje con sobrecarga oral de 50 g. o Test de O'Sullivan, con posterior prueba confirmatoria con SOG de 100 g. (Tabla 1). En el año 2011 se adoptan los criterios derivados del grupo de trabajo IADPSG y en base al estudio HAPO se recomienda que el diagnóstico de diabetes gestacional se realice en base a SOG de 75 g.

Hasta la actualidad se mantiene la posibilidad de utilizar ambas estrategias en el diagnóstico, tanto el test en un paso con una SOG de 75 gramos como el despistaje inicial con una SOG 50 g y confirmación con SOG 100 g. Se considera como criterio de positividad de la SOG 100 g cuando

dos o más de los valores de glucosa, incluyendo la basal, son superiores a los puntos de corte establecidos. La estrategia diagnóstica que incluye la SOG 75 g, se considera diagnóstica con tan sólo uno de los puntos positivos, cuyos valores han sido modificados a partir del estudio HAPO (3) (Tabla 1).

La recomendación del Grupo Español de Diabetes y Embarazo cuyos criterios son los aplicados en nuestro hospital, es efectuar un despistaje con el test de O 'Sullivan en el primer trimestre en caso de gestantes de alto riesgo (edad ≥ 35 años, obesidad con IMC ≥ 30 Kg/m², antecedentes de DMG, presencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa, resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DMG no diagnosticada o historia de DM en familiares de primer grado) y en el segundo trimestre de gestación de forma universal. El diagnóstico se confirmará a través de la SOG 100 g. aplicando los criterios diagnósticos del tercer IWC y siguiendo las recomendaciones del NDDG (Tabla 1). Las gestantes con test de O 'Sullivan positivo (glucemia plasmática a la hora ≥ 140 mg/dL) han de someterse a la SOG con 100 g., después de un ayuno nocturno de 8 a 12 horas y recomendando una dieta durante 3 días previos con ≥ 150 gr/día de hidrato de carbono. En el caso de gestantes no estudiadas en el segundo trimestre y en aquellas con estudio negativo que presenten complicaciones que característicamente se asocian a la DMG (macrosomía fetal o polihidramnios) se realizará directamente la SOG de 100 gramos (2).

Actualmente, el GEDE sigue manteniendo el despistaje en dos pasos y los puntos de corte propuestos por el National Diabetes Data Group, en base a los resultados de un estudio multicéntrico diseñado para evaluar el impacto de la aplicación de los nuevos criterios en la población española (87).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de DMG con Sobrecarga oral de glucosa.

| Glucemia (mg/dl) | SOG 100 g | | SOG 75 g | |
|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| | 3 ^{er} IWC ⁸ | C y C ⁷¹ | 4 ^o IWC ¹⁷ | OMS ⁸⁶ |
| Basal | 105 | 95 | 95 | |
| 60 min | 190 | 180 | 180 | |
| 120 min | 165 | 155 | 155 | 140 |
| 180 min | 145 | 140 | | |

SOG: Sobrecarga oral de glucosa IWC: International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus; OMS: Organización Mundial de la Salud. C y C: Carpenter y Coustan. Diabetes: Glucemia \geq en 2 puntos de la curva; Glucemia basal \geq 126 mg/dl (en 2 ocasiones).

El estudio sobre hiperglucemia y resultados adversos del embarazo (HAPO, Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), es un estudio observacional realizado en más de 23.000 mujeres embarazadas en 15 centros de todo el mundo.

Se realizó en respuesta a la necesidad de criterios diagnósticos acordados internacionalmente para la DMG y basados en su valor predictivo para el resultado adverso en el embarazo.

Se evaluaron distintos grados de hiperglucemia en un estado de gestación avanzada y su asociación con un aumento del sobrepeso fetal, el parto por cesárea y la hipoglucemia clínica neonatal como consecuencia del hiperinsulinismo fetal.

Recomiendan que se realice el diagnóstico de DMG cuando se hayan alcanzado o excedido alguno de los siguientes tres umbrales tras SOG 75 gramos y 2 horas de duración: ayuno 92 mg/dL, 1 hora 180 mg/dl o 2 horas 153 mg/dL.

Se está generando un intenso debate internacional con la intención de traducir las recomendaciones de la IADPSG a la práctica clínica habitual. Se ha recibido el respaldo de la ADA, la Sociedad de Endocrinología Americana y la OMS, pero siguen existiendo algunas cuestiones importantes

por resolver. Por ejemplo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda mantener su enfoque tradicional en dos pasos.

El GEDE se encuentra ante la situación de aceptar o no los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la IADPSG (86). El hecho de aceptar los nuevos criterios supondría un aumento en la prevalencia de DMG en España y quizás se identificaría a un grupo de gestantes con una morbilidad perinatal inferior al objetivo propuesto por dicha asociación internacional (riesgo relativo mayor de 1,75).

En un escrito donde postulaba su opinión sobre los nuevos criterios, el GEDE determinó la necesidad de diseñar nuevos estudios encaminados a establecer estrategias terapéuticas costo-efectivas en DMG, determinar los objetivos de control de los niveles de glucosa en sangre óptimos y evaluar los riesgos a largo plazo tanto para la madre como para el hijo. La postura actual del GEDE, es seguir manteniendo el criterio diagnóstico del NDDMG, en espera de un estudio en nuestro medio reproduciendo la metodología del estudio HAPO.

Estudios internacionales avalan claramente que la frecuencia de DMG aumentará significativamente con los nuevos criterios (88) y que a pesar de que posiblemente los criterios del IADPSG terminen por aplicarse globalmente, es necesario realizar estudios en nuestro medio y obtener datos locales para la aplicación de los criterios de diagnóstico de un modo clínicamente responsable (89,90).

1.3. Patrones glucémicos durante la sobrecarga oral de glucosa.

1.3.1. Forma de la curva durante la SOG.

La SOG ha sido tradicionalmente empleada para clasificar los estados de tolerancia glucídica. Sin embargo, pocos son los estudios que se centran en evaluar la información que aporta sobre el metabolismo glucídico y que no puede ser obtenida únicamente del diagnóstico por puntos de corte en distintos tiempos (91-93)

El primer estudio fechado en la literatura que se centra en obtener información sobre la curva de glucosa data de 1994, un artículo redactado en japonés realizado por Fuchigami et al. Es la primera referencia en la literatura sobre patrones de respuesta a la SOG que clasifican en patrones de tipo "bifásico", "abovedado o dowed" y "Creciente o upward". El hallazgo clínico más relevante del estudio fue que en pacientes con DM2, el patrón que menos predomina es el bifásico mientras que el patrón creciente fue más prevalente que en los otros grupos (94).

El siguiente estudio se publica en el año 2003 por el grupo liderado por Tschritter. Podemos considerar esta publicación como el primer estudio completo desarrollado sobre patrones de respuesta a la SOG y uno de los principales autores que ha establecido la clasificación de las curvas de glucemia atendiendo a la forma (95). Se incluyeron en el estudio a 551 pacientes normotolerantes y se les administró una SOG 75 g. durante dos horas.

Se clasificaron los patrones en monofásicos y bifásicos a través de un nuevo índice denominado "Shape index" o índice de forma. Se define Shape index > 0 cuando la glucemia a los 90 min es menor que a los 120 min (patrón de respuesta bifásico) y Shape index < 0 en los que la glucemia a los 90 min es mayor que a los 120 min (patrones monofásicos).

Siguiendo la línea de investigación de Fuchigami, en los patrones monofásicos se produce un incremento de glucosa entre los 30-90 min de la SOG, con posterior disminución hasta los 120 min. En los bifásicos, se produce un pico inicial con posterior disminución y un nuevo pico de glucemia a los 120 min.

Se evaluaron distintas variables antropométricas y de sensibilidad/resistencia a la insulina y se obtuvieron diferencias importantes en aquellos parámetros que se correlacionan con la respuesta metabólica a la SOG.

Los pacientes con patrón bifásico presentaban una mejor tolerancia a la glucosa y mayor sensibilidad estimada a través del índice ISI, HOMA-IS y el Índice de Matsuda. Este grupo se caracteriza por incluir pacientes más jóvenes, con menor BMI, glucemia basal, HbA1c y menor AUC de glucosa durante la SOG lo que produce menores niveles de insulina durante la prueba calculada como AUC de insulina. En los parámetros citados se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,05$ entre patrones, pero no se observaron diferencias en la proporción de normotolerantes e ITG en cada uno de los grupos evaluados ($p = 0,079$).

Como limitación del estudio los autores declaran que al ser una SOG de 2 horas no pueden descartar la presencia de patrones de respuesta más complejos en los que se produzca un nuevo pico más tardío y superior a las 120 min.

En 2006, Zhou y colaboradores publican un nuevo trabajo siguiendo la línea de investigación de los dos grupos anteriores (96). La aportación al estudio anterior de Tschrirter et al. fue que alargaron el tiempo de la SOG a 3 horas, con el fin de incluir a aquellos pacientes que puedan hacer un nuevo pico a los 180 min.

En este estudio se clasificaron como crecientes y decrecientes, aportando una nueva definición del "índice de forma" o "Shape index" (SI). Para Zhou, los tiempos evaluados son 30 y 60 min a diferencia de Tschrirter.

que es entre 90 y 120 min, es decir, se analiza la respuesta a la SOG en la primera hora.

Se define como curva creciente cuando la glucemia a los 60 min es superior a los 30 min y como decreciente cuando la glucemia a los 30 min es superior a los 60 min.

En los pacientes diagnosticados de DM2, se obtienen las concentraciones plasmáticas de glucosa más elevadas frente a las concentraciones más bajas de insulina. El pico de glucemia se produce a los 60 min y se mantiene elevada hasta los 120 min con posterior y acusada disminución hasta las 3 h., a diferencia de la disminución de insulina, menos abrupta entre los 120 y los 180 min.

Como inconveniente, el estudio no presenta datos antropométricos de los pacientes que puedan definir claramente los sujetos incluidos en los grupos evaluados ni se tabulan los resultados de glucosa e insulina post-sobrecarga. Los resultados son presentados gráficamente en su mayoría.

Siguiendo esta misma línea de investigación Trujillo-Arriaga et al. realizan una nueva aportación, un muestreo más frecuente y durante más tiempo (97), manteniendo la idea de que los tiempos que se evalúan actualmente en la SOG son insuficientes para describir el sistema endógeno de regulación de los niveles de glucemia plasmática.

En un estudio previo, establecieron que 180 min es el tiempo adecuado para estudiar la dinámica de la glucosa al aportar suficientes datos en caso de una curva más compleja (98). Variando la frecuencia de muestreo en intervalos de 10 o 30 minutos pretenden evaluar las variaciones finas de las concentraciones de glucosa plasmática.

Se estudiaron las curvas de respuesta a la SOG siguiendo la clasificación de Tschritter et al. en patrones monofásicos y bifásicos, con la novedad de que se propone un modelo dinámico para describir la variación de la concentración de glucosa en sangre. Para ello administraron una SOG de 75 gramos a 100 sujetos con una duración de 2 o 3 horas empleando un

muestreo frecuente en intervalos de 10 y 30 min que posteriormente compararon.

Se obtiene que 84 de los 100 sujetos evaluados presentaron un patrón de respuesta monofásico y 16 bifásico.

Con un intervalo de muestreo de 10 min se pone de manifiesto un sistema subyacente de regulación de los niveles de glucemia y lo definen a través de un diagrama de flujo que explica las interconexiones neuronales implicadas en la regulación de glucosa y la intervención de órganos como son el hígado y el intestino, responsables de la producción endógena vía gluconeogénesis.

La generación de un patrón de respuesta se debe a que existe una primera fase de incremento de glucosa hasta un pico máximo que se correlaciona con la fase inicial de secreción de insulina y sensibilidad hepática y una segunda etapa de disminución de la glucemia que se debe fundamentalmente a la sensibilidad a nivel de músculo esquelético. Todo ello no sólo influye en las concentraciones plasmáticas de la curva tras SOG sino también en la propia forma de la curva (97).

Abdul-Ghani et al. publicaron un estudio en 2009 sobre la forma de la curva y el Riesgo Relativo de desarrollar DM2 a los 8 años (99).

Estudian la SOG teniendo en cuenta la forma de la curva de respuesta y los parámetros derivados de la misma para estimar la funcionalidad de la célula β , la sensibilidad periférica a la insulina y el riesgo de desarrollar DM.

Evalúan tanto el incremento de glucemia hasta el pico máximo como la concentración que se alcanza y el tiempo en el cual se produce. En la fase de descenso, se calcula la tasa de glucosa y el tiempo que se requiere para alcanzar niveles plasmáticos cercanos a los basales ya que es importante para predecir el desarrollo de DM2.

Clasifican a los pacientes teniendo en cuenta el pico máximo a la hora y el tiempo que tardan en volver a glucemias basales, superior o inferior a 60 min El Grupo I se caracteriza por tener los niveles de glucosa más bajos

durante la curva, con una glucemia a los 120 min inferior pero cercana a los niveles de glucosa a los 60 min

El grupo II presentan niveles de glucemia máxima en un tiempo superior a los 60 min. En este grupo el desarrollo de DM2 a los 8 años se obtuvo en un 0,9% (1 de los 111 pacientes). Se caracterizan por tener un pico máximo a los 30 min, posterior disminución a los 60 e incremento a los 120 min.

El grupo III y IV son patrones con glucemia máxima a los 30 min y posterior disminución. La diferencia se establece en el ratio de glucemia. En el Grupo III la disminución es cercana a 30 mg/dL, mientras que el grupo IV se observa una pendiente de bajada muy abrupta llegando a niveles similares a los basales a las 2h. En estos grupos se obtuvo el mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron DM2 a los 8 años, un 3,2% y 6,4% respectivamente.

Es decir, que tanto la forma de la curva, el tiempo que se tarda en alcanzar el pico máximo y las glucemias en la fase de descenso son útiles para predecir a largo plazo el desarrollo de DM2 en pacientes normotolerantes.

En el 2010 estos mismos autores publicaron un nuevo trabajo ampliando el estudio a la curva de respuesta de insulina, aportando datos antropométricos y bioquímicos de los sujetos evaluados (33).

En los sujetos con patrón bifásico se obtienen mejores índices de sensibilidad a la insulina, menores AUC y glucemias plasmáticas en todos los tiempos de muestreo (0, 30, 60 y 120 min), con índices de resistencia periférica menores y por lo tanto una buena funcionalidad de la célula β pancreática. Dicho patrón se caracterizó por un menor porcentaje de pacientes que progresan a DM2 al igual que en su estudio previo.

A los 8 años los pacientes con patrón monofásico tuvieron el doble de riesgo de desarrollar DM2 en comparación al patrón bifásico.

En el 2012, Nolfi et al. publicaron un estudio sobre la morfología de la curva tras SOG en sujetos jóvenes y con sobrepeso (34). El interés de

este artículo es la recuperación del parámetro GT peak (36). Según los autores no es importante el momento en cual se alcance el pico máximo ya que lo consideran una característica metabólica intraindividual consecuencia de la acción combinada de la actividad periférica de la insulina y de la funcionalidad correcta de la célula pancreática.

Los sujetos se clasificaron en patrones monofásicos y bifásicos siguiendo la línea de investigación de Tschritter et al.

Dos nuevos tipos de patrones son incluidos, el patrón trifásico y el monótono. Se define como patrón trifásico cuando se observa un doble pico a los 30 y los 90 min y patrón monótono en las curvas ascendentes con glucemias crecientes hasta el final de la SOG. Las curvas de insulina se clasificaron del mismo modo que las de glucemia.

Se obtiene un 16% de patrones monofásicos frente a un 32% de bifásico, siendo los patrones monofásicos más frecuentes en individuos con metabolismo alterado de la glucosa y con un pico de glucemia más elevado.

El GT peak se correlacionó con los tiempos de muestreo evaluados (0, 30, 60, 90 y 120 min) observándose que en el 45,5% de los sujetos, el pico máximo se producía a los 30 min coincidiendo con el pico de insulina.

El pico tardío a los 120 min se observó en el 5,9% de los sujetos.

Kim et al. (100) evaluaron la curva de respuesta y el riesgo de desarrollar DM2 en el futuro en 156 pacientes no diabéticos tras SOG 75 g. durante dos horas. Los pacientes fueron clasificados siguiendo la clasificación de Tschritter.

Las características antropométricas y los parámetros bioquímicos basales no generaron diferencias sustanciales entre grupos, no obstante, se obtuvieron claramente cuando se comparaban parámetros derivados de la SOG (99).

En los pacientes con patrón bifásico se obtuvieron menores niveles de HbA1c (%), menor AUC de glucosa, mayor sensibilidad (índice ISI), secreción índice de Matsuda) y mejor funcionalidad de la célula β pancreática (un 42% superior al del fenotipo monofásico) estimada por el

DI-ISI. No se obtuvieron diferencias significativas en el AUC de insulina y el HOMA-IR.

Observan que el pico inicial de insulina y el tiempo en el cual se produce influyen en el tipo de patrón, clasificando a los pacientes como respondedores rápidos o tardíos dependiendo de si el pico de insulina se produce a los 30 o a los 60 min. Se obtiene que el patrón bifásico contenía un mayor número de respondedores rápidos en comparación a patrón monofásico (57 vs. 32%, $p < 0,01$).

Otro dato interesante es que la disminución de glucosa a niveles cercanos a los basales activa un sistema de contrarregulación que genera un segundo pico de glucosa en tiempos más tardíos y que ya fue descrito en estudios previos (95,97). Otra posible explicación y no muy aclarada es el papel del vaciado gástrico y la posible alteración en la secreción de incretinas.

Un reciente estudio publicado en 2014 por Yin et al. (101) prolonga a las 3h la evaluación de la respuesta a la SOG, siguiendo las directrices del estudio de Tura et al. (102).

El diseño del estudio consistió en una SOG-75 g durante 3 horas en niños obesos y no obesos y evaluaron si la forma de la curva puede emplearse para predecir el desarrollo de DM2 en el futuro. Se estudiaron los tiempos basal, 60,120 y 180 min.

Se obtiene que todos los niños no obesos fueron normotolerantes.

Los sujetos con alteración en la regulación se clasificaron en siete grupos atendiendo a las glucemias alteradas y en qué tiempos de muestreo se producen. Se obtiene el menor valor de HOMA-IR en los sujetos con menor glucemia a las 3h y la mayor resistencia en niños con glucemias elevadas en los tiempos basales y 3h.

Aun no presentando los patrones gráficamente y según los datos tabulados no se obtuvo ningún patrón bifásico en los sujetos evaluados.

En nuestro estudio piloto (79), evaluamos la reproducibilidad de los patrones en mujeres no gestantes tras SOG 100 gramos y estudiamos las

variables hormonales asociadas a dichos fenotipos. Obtuvimos 4 tipos de patrones de respuesta clasificados en función del pico de glucosa.

Se definió como patrón normal aquel en el cual se produce un pico a los 30 min con posterior disminución de la glucemia, patrón retardado cuando el pico de glucosa es a los 60-120 min e invertido al patrón de respuesta en el que se observaba un segundo pico a los 180 min. En las dos pacientes con patrón anormal se obtuvo el mayor grado de resistencia a la insulina calculado por HOMA-IR.

Se evaluó la reproducibilidad de los patrones de respuesta con la premisa de que son una característica intraindividual de cada sujeto. Obtuvimos que los dos sujetos con patrón anormal, presentaron una respuesta similar en las dos ocasiones. Se obtiene que la presencia de patrones complejos es frecuente en pacientes normotolerantes al igual que en el estudio de Tura et al. (102).

Un estudio reciente publicado en 2016 por el grupo de trabajo coreano de Yang et al., relaciona parámetros derivados de la SOG y el desarrollo de DM2 a los 4 años en 1126 sujetos que incluye hombres y mujeres (103).

En pacientes con una diferencia $\geq 45\text{mg/dL}$ de glucosa entre los tiempos 0-120 min o glucemia a los 30 min $\geq 175,66\text{ mg/dL}$ demostraron niveles más bajos de secreción de insulina, mayor grado de resistencia y un riesgo 6 veces mayor de desarrollar diabetes en el futuro.

En los resultados presentados se obtuvieron diferencias significativas durante la primera SOG y a los 4 años. Se obtienen mayores valores de BMI, AUC entre 0-120min, 0-30 min y 30-120 min tanto de glucosa como insulina, HOMA-IR y disminuyendo la sensibilidad calculada por el índice de Matsuda en los sujetos que se desarrollaron DM2.

Tal y como hemos expuesto, la mayoría de estudios se desarrollan en hombres y mujeres no gestantes, en pacientes diabéticos o en niños, siendo la bibliografía actual sobre estudios de durante el embarazo muy limitada.

Tura et al. evaluaron la SOG 75 gramos en el post-parto (102) de 525 mujeres con previa DMG y 67 embarazos sin complicaciones como grupo control. La novedad del estudio es que la SOG se alargó durante tres horas, siguiendo las recomendaciones previas de Zhou et al. de que 180 min es el tiempo indicado para realizar estudios sobre patrones y respuesta metabólica.

Las curvas se evaluaron siguiendo la clasificación de Tschritter et al. en patrones monofásicos, bifásicos, trifásicos (dos picos completos) y multifásicos (3 picos).

En las pacientes evaluadas se obtiene que las concentraciones medias de glucosa van disminuyendo a medida que aumenta la complejidad del patrón, siendo más elevadas en el patrón monofásico y con glucemias más bajas en el patrón multifásico. La forma de la curva más frecuente fue la monofásica, seguida de la curva de respuesta trifásica y en menor proporción bifásicas y multifásicas, con 76 y 37 casos respectivamente.

Curiosamente, aun siendo las curvas monofásicas las más frecuentes, al evaluar la respuesta metabólica a la SOG, obtuvieron que la mayor parte de las pacientes que fueron clasificadas como DM2 o ITG pertenecían a este tipo de patrón de respuesta (88 DM2 y 36 ITG), mientras que el grupo de normotolerantes presentaban una respuesta trifásica y más compleja. Al estudiar las variables demográficas se obtiene que a mayor complejidad de patrón, menor edad y BMI.

En el patrón multifásico se obtiene menor promedio de glucosa durante la SOG, glucemia e insulina basal y glucemia a los 120 min

Al evaluar la funcionalidad de la célula β pancreática, se obtiene que a mayor complejidad de patrón mayor sensibilidad de glucosa e insulina, obteniéndose diferencias significativas intergrupos. El índice OGIS y el índice SI fueron también mayores en comparación al patrón bifásico ($p < 0,05$). Se obtuvieron diferencias significativas en los índices derivados de la SOG entre los grupos evaluados.

En el 2011, realizamos un trabajo de campo para evaluar en nuestra población que porcentaje de gestantes desarrollaba un patrón de respuesta retardado (104). Se clasificaron las curvas de 2.579 pacientes atendiendo a la forma de la curva y al diagnóstico de DMG. Nuestro objetivo fue valorar la prevalencia de los patrones anómalos de la curva de glucemia durante la SOG 100 g y su relación con el diagnóstico de DMG en gestantes entre las 24-28 semanas de gestación.

Se obtuvieron 5 patrones de respuesta diferentes según el aspecto de las curvas. Se definió como patrón normal aquellas gestantes en las que el pico de glucemia se observa a los 60 min, patrón de respuesta retardado cuando la glucemia máxima es a los 120 min, invertido cuando la glucemia 180 min > 120 min y patrón de respuesta plano cuando la diferencia entre la glucemia basal y los tiempos de muestreo fue inferior al 10% asumiendo el error inherente al método. El patrón de respuesta con hipoglucemia es aquel en el cual la glucemia a las 3 horas es menor a 50 mg/dl.

De las gestantes evaluadas, el 29% presentaron un patrón anormal, destacando el aspecto retardado en un 20,5%, definido con un pico de glucemia a los 120min. Las pacientes con este patrón se diagnosticaron de DMG en un 34% frente a un 16,2% en los de patrones normales y un 9,7% en las invertidas (χ^2 , $p < 0,01$). Respecto a la glucemia basal, las pacientes con patrón de hipoglucemia presentaron glucemia basal inferior al resto de los grupos ($p < 0,05$). Se revisaron los resultados del test de O'Sullivan precedente en 2.144 pacientes, observándose glucemias a los 60 minutos superiores en las pacientes con patrón hipoglucémico (164,5 mg/dL frente a 156 mg/dL del resto, $p = 0,02$) (Tabla 2).

Tabla 2. Prevalencia de patrones y diagnóstico de DMG en el Hospital Universitario La Paz entre los años 2010-2013.

| Patrón | Definición | Prevalencia (%) | DMG (%) |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------|
| Normal | Pico máximo glucemia 60min | 71,00 | 16,20 |
| Retardado | Glucemia 60 min <120 min | 20,50 | 34,00 |
| Bifásico o Invertido | Glucemia 120 min<180 min | 6,80 | 9,70 |

Este estudio muestra una alta prevalencia de patrones anormales tras SOG, siendo los más frecuentes el patrón retardado y el patrón invertido. El patrón retardado se relaciona con el diagnóstico de DMG en un mayor porcentaje de casos respecto a las pacientes con curvas de aspecto normal. El patrón invertido, sin embargo, se asocia a un porcentaje menor.

En un estudio posterior se evaluó la relación entre la morfología de la curva de glucemia, el diagnóstico de DMG y el estado metabólico postparto (105). Se realizó un estudio retrospectivo de 116 pacientes diagnosticadas de DMG mediante SOG 100 g. y que tuvieran seguimiento clínico y analítico a los tres meses postparto (en caso de ausencia de lactancia materna) o una vez finalizado el periodo de lactancia. Se clasificaron en normal (pico de glucemia a los 60 min) y retardada (pico de glucemia a los 120 min).

No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en el caso de la edad, BMI, insulina basal o antecedentes personales de DMG o familiar de DM2 en primer grado.

De las pacientes evaluadas, se obtuvo que el 67,2% tenían una morfología normal de la curva frente al 32,8% que desarrollaron un patrón de respuesta retardado. En la revisión postparto, las pacientes con morfología normal presentaron mayor frecuencia de GBA (39,5% vs 13,2%, $p<0,05$) y mayores índices de resistencia a la insulina estimada por el índice HOMA-IR (3,52 vs 1,44, $p<0,01$). No se obtuvieron diferencias significativas en la incidencia de ITG ni DM2 en el postparto. Podemos concluir que la

morfología de la curva de glucosa durante el embarazo refleja diferentes fenotipos metabólicos postparto.

En 2011, Anderwald et al. investigan prospectivamente a 22 gestantes en el segundo trimestre de embarazo y en el postparto a las que se administró una SOG de 75g durante 3 horas. Aun no tratándose de un estudio de patrones de respuesta, el interés de dicho trabajo es la diferencia de glucemia entre pacientes normotolerantes y con DMG así como los tiempos en los que se alcanza el pico máximo. (106). No se obtuvieron diferencias significativas en variables antropométricas ni bioquímicas como son el BMI, edad, niveles de colesterol total y HDL-c, creatinina, HbA1 y triglicéridos durante la SOG ni en el postparto.

Se observa que durante la SOG, las gestantes con DMG poseen una insulina a los 180 min superior a pacientes normotolerantes ($p < 0,03$). En comparación al postparto, las pacientes con DMG presentaban mayores niveles de insulina desde los 60 min hasta 180 min ($p < 0,04$).

La explicación a dichos resultados es la absorción intestinal de glucosa. En DMG se reduce en un 50% desde los 30 hasta los 120 min en comparación a normotolerantes que se puede reducir desde los 60-120 min

La idea que anotamos del estudio es que las gestantes con DMG poseen una menor absorción de glucosa intestinal que se manifiesta en un pico más tardío.

Otro estudio relevante es el realizado por el grupo de trabajo noruego de Frøslie et al. en el cual correlacionan la información que se puede obtener del patrón de respuesta y los resultados neonatales, siguiendo la línea del estudio HAPO que correlacionan altos niveles de glucosa con peores resultados neonatales (107).

El modelo matemático que emplean es el análisis de datos funcionales (ADF), conjunto de métodos estadísticos desarrollados para analizar datos de curvas. El ADF es una colección de observaciones temporales que se tratan como un solo objeto funcional. El análisis estadístico se basa en esta función continua (curva) en lugar de los puntos

de datos discretos originales, empleando la información de la curva como un todo.

En un estudio previo, estos investigadores reportaron que del FPC se puede extraer información fisiológicamente interpretable y clínicamente interesante en relación a la respuesta de la glucosa, que no se identifica por simples medidas durante la SOG (90).

El estudio Stork es un estudio de cohorte prospectivo de 1031 mujeres embarazadas sanas, con datos de SOG de las semanas de gestación 14-16 y 30-32.

Se realizó un ADF multinivel de los datos de SOG y se obtuvieron características esenciales de las curvas de glucosa. A continuación, se relacionaron el efecto de estas características con el peso al nacer, porcentaje de grasa y C-péptido en la sangre del cordón umbilical.

Un nuevo concepto es el "tiempo hasta el pico", capaz de discriminar a gestantes con y sin DMG en la última fase del embarazo, mientras que el AUC no lo hizo en su estudio previo. Sobre la base de estos hallazgos, ampliaron el análisis para estudiar la forma de la curva de glucosa en dos visitas durante el embarazo. El objetivo fue extraer características de forma de curva longitudinalmente muestreadas durante el embarazo e incorporar dicha información en modelos explicativos. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que usa toda la información en curvas de glucosa recolectadas longitudinalmente para analizar el efecto de tal información en los resultados neonatales.

Las características individuales de cada curva se definieron en base a tres parámetros denominados como componente funcional principal (CFP). Las puntuaciones CFP de una mujer, reflejan trayectorias individuales de curva en las dos visitas y que varían de mujer a mujer, y de visita a visita.

Se define como CFP1 a los niveles de glucemia obtenidos durante la SOG, CFP2 como el tiempo que se tarda en alcanzar el pico máximo y CFP3 a la presencia de oscilaciones en las glucemias generando varios picos de glucemia.

En este estudio se obtuvo que tanto los niveles de glucosa postprandial como el tiempo hasta el pico aumentaron desde el inicio del embarazo hasta las 30-32 semanas de gestación.

El FPC1 se correlaciona positivamente con el BMI, lo que indica que un mayor BMI conduce a niveles generalmente más altos de glucosa, resistencia a la insulina y prevalencia de DMG (107).

La aportación más importante bajo nuestro punto de vista es el concepto de "el tiempo hasta el pico". Las mujeres con puntuaciones FPC2 menores tenían un pico temprano claro y valores bajos de glucosa al final de las SOG. Las mujeres con altas puntuaciones de FPC2 tuvieron un pico postprandial posterior y valores de glucosa altos al final de las SOG. En el análisis multivariante del peso al nacer, las mujeres con picos postprandiales tardíos se correlacionan con bebés con mayor peso al nacer que las mujeres con picos temprano.

En el estudio de Kramer evalúan la forma de la curva y la utilidad del tiempo hasta el pico de glucosa e insulina en pacientes normotolerantes y con DM2, empleando una SOG 75 gramos.

Obtienen que el tiempo hasta el pico de insulina se produce entre los 30-60 min en la mayoría de sujetos normotolerantes y que es reproducible en una nueva SOG en el 36% de los casos.

En cuanto al tiempo hasta el pico de glucosa, el 80% desarrolla un pico temprano a los 30 min y un 20% a los 60 min. No obtuvieron ningún pico tardío en sujetos normotolerantes. En pacientes con DM2 se obtienen picos tardíos a los 90 y 120 min en el 62% de los casos. Se obtuvieron resultados muy buenos de reproducibilidad intra-sujeto, con concordancia entre SOG en el 73% de los casos.

En la comparación de grupos, se observó que los pacientes que desarrollaban un pico en un tiempo posterior a los 90 min tenían mayor edad ($p < 0,05$) y mayores valores de HbA1c y AUC de glucosa. La funcionalidad de la célula β pancreática fue menor en este grupo ($p < 0,05$) y

se asocia con menor riesgo relativo de DM2. Además el ISSI-2 o DI-ISI se correlaciona negativamente con el pico tardío de glucosa (109).

1.3.2. Mecanismos de producción.

La disminución del transporte y la motilidad gastrointestinal pueden estar relacionados con la obtención de un pico de glucemia más tardío, probablemente por una menor secreción de péptidos procinéticos (110). Además, el enlentecimiento del vaciado gástrico a medida que avanza el embarazo se ha relacionado con un tiempo de pico de glucosa retardado en gestantes con DMG (111). Anderwald et al. demostraron que existe diferencia en la absorción a nivel intestinal entre sexos (106), menor en mujeres en la primera fase de la SOG, contribuyendo a obtener picos tardíos (112).

En gestantes con DMG, la absorción de glucosa intestinal es notablemente menor, mientras que en gestantes normotolerantes tanto la glucemia como la absorción de glucosa son comparables entre los estados de embarazo y el posparto (113).

La curva de glucemia post sobrecarga obedece a una serie de fenómenos superpuestos:

Absorción intestinal de glucosa. Una vez transformados en monosacáridos, la absorción se realiza en el tramo final del duodeno, yeyuno e íleon. Una vez que llega al intestino, se activa un mecanismo que implica la liberación de hormonas gastrointestinales que regulan la cantidad de insulina que se secreta tras la ingesta.

Producción endógena de glucosa. La neoglucogénesis y la glucogenolisis son dos mecanismos que permiten generar glucosa rápidamente en situaciones de necesidad.

Tras la sobrecarga de glucosa se produce una respuesta insulínica que inhibe estos procesos, pero en la parte final de la curva, debido a la disminución de la glucemia inducida por la insulina se puede activar la

gluconeogénesis para mantener estables los niveles de glucosa en sangre, generando patrones de respuesta anormales (114). Cuando se realiza una SOG con muestreo frecuente y continuo, se pueden observar variaciones puntuales en las concentraciones de glucosa (97) como resultado de las denominadas excitaciones endógenas y que podrían estar relacionadas con la liberación endógena de glucosa (114). Según algunos estudios la excitación o respuesta endógena está mediada por el hígado y el riñón, incrementándose la glucosa circulante vía gluconeogénesis (115).

Rajas y Croset establecen la implicación de otro órgano en esa respuesta: el intestino delgado (116,117).

Meyer et al. (118) sugieren que hormonas como el glucagón, el cortisol y la hormona del crecimiento son los intermediarios responsables en el incremento de glucosa plasmática.

Utilización de glucosa. La acción de la insulina en los tejidos periféricos, principalmente hígado en la primera fase y músculo en la segunda, facilita la captación de glucosa al interior de la célula y su transformación en glucógeno.

La entrada de glucosa a la célula es a través de sistemas de transporte facilitado de la familia GLUT (transportadores de hexosas). GLUT1 es el transportador de alta afinidad (activo con glucemia basal) más frecuente en los tejidos dependientes de glucosa para su metabolismo (neuronas, eritrocitos, leucocitos, mesangio, trofoblasto, adipocito). GLUT3 tiene aún mayor afinidad y está presente en neuronas y tejidos embrionarios para asegurar el aporte en situación de hipoglucemia. GLUT2 es el transportador presente en la célula beta. Su baja afinidad hace que sólo actúe con glucemias elevadas. También se expresa en hígado e intestino, facilitando la captación rápida de glucosa tras la ingesta y de forma bidireccional, facilita la salida al torrente durante el ayuno cuando se estimula la glucogenolisis. GLUT4 es el transportador que regula la entrada al músculo y al adipocito en respuesta a la insulina. Tiene alta afinidad, pero en condiciones normales se expresa de forma pobre en la membrana celular

y se encuentra en vesículas intracelulares. El efecto de la insulina o del ejercicio hace que estas vesículas se fusionen a la membrana expresando rápidamente una gran cantidad de transportadores de alta afinidad.

En todo el proceso debe tenerse en cuenta la respuesta hormonal frente a la SOG, principalmente la secreción de Péptido Insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), por parte de las células K del duodeno y del péptido semejante al glucagón de tipo 1 (GLP-1) por parte de las células L del íleon (119).

Además, tanto la hormona del crecimiento (GH) como el cortisol presentan efectos antagónicos a los de la insulina donde la placenta desempeña un papel importante en la producción de hormonas esteroideas (120). Estudios previos han demostrado que los niveles de cortisol se incrementan durante el embarazo (121,122) alcanzando en la última etapa de la gestación tres veces el valor normal (123).

Niveles altos de cortisol se han relacionado con alteraciones tanto del metabolismo lipídico como hidrocarbonado. Praveen et al., observaron que el peso corporal se correlaciona inversamente con la concentración plasmática de cortisol matutino y que la aparición de GBA se relacionaba con mayores niveles de cortisol (124). Se han descrito de éste modo, mayores niveles de cortisol en pacientes con síndrome metabólico en comparación a sujetos normales (125).

Se ha demostrado también que los niveles de cortisol tras SOG disminuyen de manera más acusada en sujetos con resistencia a la insulina y con el grado de obesidad (126). En el estudio realizado por Cakir et al. observaron que la disminución de cortisol se produce a los 30 minutos en el grupo de obesos y a los 60 minutos de la SOG en el grupo control, alcanzando niveles similares a partir de los 90 min (127).

1.4. Incretinas.

1.4.1. Eje entero-insular.

El tracto gastrointestinal se considera el mayor sistema endocrino siendo la secretina la primera sustancia que recibió el nombre de "hormona" en 1902.

En 1969, Unger relacionó por primera vez la conexión entre el intestino y los islotes pancreáticos como eje entero-insular. Se define como las señales neuroendocrinas del intestino estimulantes de las células pancreáticas (128). En dicha respuesta hormonal destaca la actividad las incretinas, concepto establecido por primera vez por La Barre en 1932 (129).

En 1964, dos equipos de investigación independientes comunicaron simultáneamente la observación de que la administración oral de glucosa induce una mayor respuesta de insulina en comparación a la administración intravenosa. Esta diferencia es lo que se conoce como el efecto incretina (EI) (130,131).

1.4.2. GIP.

La primera hormona que se identificó como incretina fue el GIP, un péptido de 42 aminoácidos descubierto por Brown et al quienes observaron que la infusión intravenosa de una preparación de péptidos provenientes del intestino inhibía la secreción de ácido gástrico y pepsina, así como la motilidad del antro y del fundus gástrico en perros, de aquí la antigua denominación de Péptido Inhibitorio Gástrico (132). Posteriormente se descubrió la capacidad del GIP para inducir la secreción de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa y se cambió la denominación por la actual (133). Pronto se postuló la existencia de otros

factores estimulantes y pocos años más tarde se identificó un segundo factor estimulante, el GLP-1 (Glucagon like peptide-1).

Hasta la fecha sólo estas hormonas cumplen la definición de incretina, las cuales se liberan en respuesta a la ingesta de nutrientes, especialmente de hidratos de carbono.

Contribuyen significativamente a la liberación postprandial de insulina en personas sanas, mientras que en pacientes con DM2 su efecto se reduce notablemente (134).

Sus acciones biológicas son muy diversas, incluyendo la liberación de insulina, la inhibición del glucagón y la somatostatina. También participan en el mantenimiento de la masa de células β , el retraso del vaciamiento gástrico y la inhibición del apetito (135)

El GIP se sintetiza en las células K del intestino delgado principalmente en el duodeno y en menor cantidad en yeyuno e íleon. Sus efectos los ejerce a través de un único receptor descrito, el GIP-R, que presenta una homología del 40% con los receptores de GLP-1 y glucagón (119,136). Existen dos isoformas del GIP-R, una de 466 aminoácidos y otra de 493, que se expresan en célula β , tejido adiposo, músculo cardíaco y cerebro (137).

En comparación con el GLP-1, el GIP posee un menor efecto sobre la liberación de insulina desde las células pancreáticas, aunque en los adipocitos, se ha detectado una amplia presencia de receptores y se sabe que es capaz de estimular de forma dosis dependiente la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), favoreciendo la producción de ácidos grasos, especialmente en el tejido adiposo omental (138,139).

Aunque la relevancia de GIP como hormona insulínica en individuos sanos parece incuestionable, existe una gran controversia con respecto a su efecto glucagónotrópico.

En un estudio realizado por Christensen et al., se evaluaron los efectos del GIP sobre las concentraciones plasmáticas de glucagón e insulina en tres niveles glucémicos distintos: hipoglucemia, euglicemia e

hiperglucemia. Se obtiene que en situaciones de euglicemia e hiperglicemia se produce un incremento en la liberación de insulina sin mediación del GIP (140).

La literatura disponible sugiere que alrededor de dos tercios de la respuesta de la insulina a una SOG se debe al efecto potenciador de incretinas. Sin embargo, en los pacientes con DM2, el efecto se pierde o se altera considerablemente. Se plantea la hipótesis de que esta pérdida explica una parte importante de la secreción de insulina deteriorada en los pacientes. Un análisis adicional de los efectos de la incretina en pacientes diabéticos ha revelado que la secreción de GIP es casi normal, mientras que la secreción de GLP-1 está disminuida. Por otro lado, se conserva el efecto insulínico de GLP-1, mientras que el efecto de GIP se reduce en gran medida, principalmente debido a una pérdida completa de la potenciación de la segunda fase de secreción de insulina (141)

En pacientes con DM2, la secreción de GIP se mantiene normal o aumenta. Sin embargo, la capacidad de respuesta del páncreas endocrino a GIP se reduce considerablemente (142).

1.4.3. GLP-1.

El GLP-1 es un péptido de 29 aminoácidos secretado por las células L del intestino, principalmente en íleon y colon aunque existe una pequeña cantidad producida a nivel de páncreas e hipotálamo (134). Se origina por procesamiento alternativo a partir del proglucagón, que es hidrolizado por las enzimas proconvertasas (PC1 y PC2), dando lugar a distintos subproductos de menor tamaño (138). La forma bioactiva mayoritaria en plasma es el GLP-1(7-36)-amida cuya liberación intestinal se ve estimulada fundamentalmente por la ingesta de hidratos de carbono y ácidos grasos, en proporción con el contenido calórico. Al igual que el GIP, ejerce sus funciones a través de un único receptor descrito hasta la fecha, el GLP-1R (143). Alcanza el pico máximo a los 10 minutos post-ingesta (144) y parece

que tanto factores neuronales como endocrinos median su secreción, mucho antes de que el nutriente entre en contacto directo con las células L desde donde se libera. Aunque el GIP es capaz de estimular la liberación del GLP-1 en algunas especies, se desconoce el mecanismo en el ser humano. Parece ser que otros factores son responsables de los niveles de GLP-1 circulantes. La isoforma biológicamente activa es la GLP-1(7-36) aunque existen otras moléculas como son el GLP-1(7-37), GLP-1(1-36) y GLP-1(1-37) secretadas principalmente a nivel pancreático (143). Estas isoformas no poseen efecto incretina, pero parece ser que ejercen un papel antagónico sobre la isoforma bioactiva (145). Tras su liberación al torrente sanguíneo sufre una proteólisis a expensas de la DPP-4 (dipeptidil-peptidasa-4), que la transforma en el péptido activo circulante (144).

Contribuye de forma mayoritaria al efecto incretina y es esencial para la tolerancia normal a la glucosa, al actuar tanto a nivel de secreción de insulina, glucagón, vaciado gástrico y reserva hepática de glucosa (146). Ejerce su acción tanto a nivel de células α , β y δ .

Sobre las células α , modula e inhibe la secreción de glucagón en presencia de glucosa.

En las células β , estimula la síntesis y liberación de insulina, actuando a nivel transcripcional.

Algunos datos sugieren que el GLP-1 participa en la homeostasis de la glucosa también a través de la regulación de la secreción de somatostatina por las células δ (147).

El efecto incretina se encuentra reducido en pacientes obesos con DM2. Los mecanismos subyacentes a la pérdida de efecto no se han aclarado por completo, aunque se ha sugerido una disminución de la disponibilidad del GLP-1 por defectos en la secreción o por inactivación (148,149).

En pacientes con DM2, los niveles de GIP y GLP-1 no son concordantes, pues en diversos estudios se han evidenciado niveles normales, disminuidos o aumentados. No está claro si la disminución en el

efecto de las incretinas podría ser una causa primaria, que contribuye potencialmente al desarrollo de DM2 o si se desarrollaría como consecuencia de las alteraciones metabólicas y hormonales producidas durante de la enfermedad (150-152).

En la revisión efectuada por Nauck et al. se evalúan los resultados obtenidos de nueve estudios diferentes, observándose que la secreción de GLP-1 se ve disminuida por la obesidad. Factores como la edad avanzada y concentraciones elevadas de ácidos grasos libres circulantes incrementan sus niveles (153).

No obstante, aunque muchos de los efectos del GLP-1 parecen ser insulinomiméticos, es posible que algunos mecanismos de acción de GLP-1 sean independientes de la vía de regulación insulínica ya que posee receptores distribuidos en distintas localizaciones del organismo (154).

A nivel de sistema nervioso central estimula la secreción de insulina con el fin de reducir la utilización de glucosa periférica aumentando las reservas hepáticas de glucógeno (155).

A nivel cardiaco, posee un efecto cardioprotector estimulando directamente a los miocitos, mejorando la función cardiaca al aumentar la supervivencia celular. También participa en la angiogénesis y disminuye los procesos apoptóticos. Todos estos efectos son utilizados en la práctica clínica para contrarrestar las complicaciones cardiovasculares de la DM2 (156).

A nivel gastrointestinal, el GLP-1 inhibe el vaciado gástrico y la secreción ácida por un proceso de retroalimentación negativa. Nauck et al. (135) mostraron que la administración intravenosa tiene efectos profundamente inhibitorios del vaciado gástrico en voluntarios sanos normoglucémicos. Dicho enlentecimiento en la absorción de glucosa puede originar un retraso en la obtención del pico máximo de glucemia postprandial.

En sujetos obesos normotolerantes se ha demostrado que existe un efecto incretina reducido (157), pero sigue sin conocerse con certeza si esta

situación se debe a la secreción reducida de las hormonas incretinas o por impedimentos en su acción.

En el estudio realizado por Carr et al. en pacientes obesos y normopeso se observó que la secreción de GLP-1, pero no de GIP, se reduce en sujetos obesos (158). Parecer ser que existe una relación inversa entre el sobrepeso y los niveles de GLP-1 que ha sido evidenciada en varios estudios (152,154).

1.4.4. Incretinas y Embarazo.

Respecto al papel de las incretinas en el desarrollo de DMG, son pocos los datos que tenemos actualmente, puesto que la mayoría de estudios determinan concentraciones basales o post-parto.

La actividad de las incretinas puede ser aplicada a las gestantes teniendo en cuenta ciertos matices, ya que el embarazo de por sí, genera resistencia a la acción a la insulina, además de la semejanza en la fisiopatología y factores con la DM2.

En el estudio realizado por Lencioni et al. en gestantes normotolerantes y con DMG obtuvieron diferente secreción de incretinas tras SOG, siendo mayor en gestantes con DMG pero insuficiente para controlar los niveles glucémicos tanto en el embarazo como en el post parto (159).

Según el estudio llevado a cabo por Valsamakis se obtiene correlación negativa entre los niveles basales de GLP1 y el peso al nacer. Seleccionan como población de estudio a gestantes no diabéticas y normopeso y observan que los niveles plasmáticos del GLP-1 se incrementan significativamente a partir del segundo trimestre de gestación, alcanzando su máximo en el tercer trimestre. No se obtuvieron cambios en los niveles plasmáticos de GIP. En cuanto a la relación del GLP-1 con otros marcadores como el HDL- colesterol (HDL-C), se observó que los niveles basales se correlacionaban positivamente con la concentración de HDL-C y

negativamente con la respuesta de insulina y la concentración de triglicéridos (160).

En el estudio realizado por Pacini et al. observan que las gestantes con DMG tienen mayor BMI y AUC de glucosa y secretan mayores niveles de GLP-1, pero el efecto incretina fue menor (161).

En el estudio realizado por Hoon et al. en 2011, no encontraron diferencias en la secreción de GLP-1 entre pacientes con DMG y normotolerantes. Los niveles de GIP si estaban aumentados en DMG aunque no se observó un incremento en la secreción de insulina (162).

En el estudio realizado por Bonde se investigó la respuesta de GLP-1 en gestantes normotolerantes y con DMG en el embarazo y post-parto. Se obtiene que durante el embarazo se produce una reducción de la secreción de GLP-1 (más pronunciada en las pacientes con DMG) y que se normaliza después del parto. En contraste respuestas postprandiales de GIP parecen no verse afectadas por el embarazo, siendo mayor en pacientes con DMG (163).

En el estudio realizado por Cypryk et al. se evaluaron los niveles de glucosa, insulina e incretinas tras SOG en gestantes normotolerantes y con DMG. En los resultados obtenidos, las concentraciones en ayunas de glucosa en plasma fueron similares en ambos grupos, pero el área bajo la curva (AUC) 0-120 min para la glucosa, insulina así como el HOMA-IR fue significativamente mayor en el grupo con DMG.

Las concentraciones basales de GLP-1 fueron mayores en el grupo de DMG, pero no se observaron diferencias en la respuesta de GLP-1 (AUC) entre los grupos estudiados. En el caso del GIP, no difirió entre grupos en ningún momento del estudio (164).

Meier y colaboradores estudiaron a mujeres con previa DMG, determinando glucosa, insulina, péptido C, GIP y GLP-1 tras SOG o bolus IV. Se observó que tras SOG, los niveles de glucosa, insulina y péptido C eran más altos en las mujeres con previa DMG que en las mujeres del grupo control. La secreción de GLP-1 y GIP no fue diferente entre grupos (165).

Kosinski et al. evaluaron a 18 gestantes en el tercer trimestre de embarazo, de las cuales 10 fueron diagnosticadas de DMG. Dichas pacientes se caracterizan por mayor edad y BMI. No se observó diferencia en la insulina basal ni en la respuesta tras SOG 75 gramos. En cuanto a incretinas, no se presentan las concentraciones plasmáticas de GIP y GLP-1, sino que evalúan la tasa de eliminación de glucosa gastrointestinal, mayor en gestantes normotolerantes ($p < 0,05$) (166).

En un estudio previo publicado, no se observaron diferencias en la respuesta de GIP y GLP-1 en pacientes con DMG y gestantes normotolerantes (164).

En el estudio de Demirpençe evaluaron los niveles de GLP-1, perfil lipídico, TSH y HbA1c en 31 gestantes, de las cuales un 64,5% fue diagnóstica de DMG. Las gestantes con DMG se caracterizaron por mayor edad.

Los niveles basales de GLP-1 fueron significativamente mayores en DMG (el triple), pero tras SOG la respuesta no difirió entre grupos.

En el perfil lipídico, se obtiene un resultado discordante, pues son menores las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en gestantes con DMG. No obstante, no se obtiene diferencia estadísticamente significativa (167).

Un estudio reciente evalúa la respuesta de incretinas en gestantes. Se obtiene que la concentración de GIP postprandial fue similar en los distintos trimestres de gestación, a pesar de su mayor nivel en gestantes con DMG (168).

2. Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos

La hipótesis del presente estudio es que existen factores individuales de la paciente que modifican la absorción y metabolismo de glucosa durante la SOG, generando distintos patrones de curva, que tienen relación con el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Los factores que más importancia parecen tener en la aparición de un patrón concreto tras la sobrecarga oral de glucosa son los relacionados con la respuesta insulínica (secreción y sensibilidad), en los que también influye el efecto incretina debido a hormonas gastrointestinales que estimulan su secreción.

Nuestros objetivos se centrarán en estudiar los distintos factores hormonales que son responsables de la obtención de dichos patrones.

Objetivos

Objetivo principal

- 1.** Relacionar la forma de la curva glucémica durante la sobrecarga oral de glucosa en el segundo trimestre de embarazo con la respuesta de incretinas, insulina y hormonas contrainsulínicas.
- 2.** Relacionar la forma de la curva con el diagnóstico de Diabetes Gestacional.
- 3.** Caracterizar la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa en gestantes con Diabetes Gestacional.

Objetivos secundarios

- 4.** Relacionar la forma de la curva con características de la paciente o de la realización de la prueba.
- 5.** Relacionar los resultados perinatales con la forma de la curva.

3. Pacientes y métodos

3. Pacientes y métodos

3.1. Pacientes

3.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico. En el estudio, se incluyeron de forma consecutiva a gestantes con un test de O'Sullivan previo positivo que acudieron a la Unidad de Extracciones para realización de sobrecarga oral de glucosa diagnóstica (100 g). La solicitud de inclusión se realiza en el momento previo a la prueba y tras firma del consentimiento informado (CI) (Anexo 1).

Tanto las pacientes con patrón retardado como las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, fueron derivadas a la Consulta de Diabetes y Embarazo Paz del Hospital Universitario La para llevar a cabo el seguimiento de la gestación según los procedimientos habituales.

Para la cohorte seleccionada se habilitó un día específico de la agenda de La Consulta de Diabetes y Embarazo y las citaciones se realizaron directamente desde el Laboratorio.

Tras la extracción de la muestra basal, las pacientes del estudio al igual que el resto de gestantes no incluidas, se mantuvieron en la Unidad de Extracciones durante la realización de la SOG en el área habilita para este fin y bajo supervisión del personal de la Unidad. Fueron informadas de nuevo de la forma de realización de la SOG por el personal de enfermería, resaltando la extracción de un tiempo extra a los 30 min que no se realiza en la práctica clínica habitual y se les entregó las instrucciones por escrito en la hoja de control de extracción (Anexo 1). Durante la prueba se verificó:

- ❖ Correcta ingesta del preparado glucosado inmediatamente después de la extracción basal, con un tiempo de ingesta máximo de 10 minutos.

- ❖ Mantenerse en reposo en todo momento sin dormir, sentadas preferiblemente y bajo ningún concepto ingerir sustancias edulcoradas o de ningún tipo.
- ❖ Informar inmediatamente al personal de la Unidad de Extracciones en caso de mareo, indisposición o vómito.

Una vez analizadas las glucemias de la SOG, en el mismo día de la prueba, se informó del resultado a las pacientes.

El seguimiento de las pacientes del estudio en la Consulta de Diabetes y Embarazo se realiza de forma conjunta por especialistas en Endocrinología y Ginecología y Obstetricia.

Este seguimiento incluye:

- ❖ Control glucémico estrecho realizando perfiles pre y post-prandiales de glucosa en domicilio 3 veces por semana.
- ❖ Control glucémico adicional con determinación de HbA1c.
- ❖ Medidas dietéticas y de estilo de vida saludables.

Las pacientes incluidas en el estudio y que son derivadas a la Consulta de Diabetes y Embarazo reciben formación diabetológica por parte del personal de la Unidad de Diabetes. Son incluidas en un programa de la Unidad para su orientación en hábitos de vida saludables y control glucémico durante la gestación. Por otra parte se llevó a cabo:

- ❖ Seguimiento ecográfico ampliado para valorar tamaño del feto.
- ❖ Parto orientado previo a semana 40.
- ❖ Seguimiento y control post-parto al final la lactancia en la Unidad de Diabetes.

3.1.1.1. Criterios de Inclusión, exclusión y retirada

❖ Criterios de Inclusión

Se incluyeron en el estudio a las pacientes gestantes que acudieron al Hospital Universitario La Paz para la realización de SOG 100 gramos con una SOG 50 gramos previa positiva. Tras la solicitud y obtención del consentimiento informado, se incluyeron a las pacientes con las siguientes características:

- ❖ Gestantes con test de O 'Sullivan positivo.
- ❖ Firma del consentimiento informado.
- ❖ Datos completos de seguimiento clínico y analítico del embarazo.
- ❖ Embarazo simple y no considerado de alto riesgo.
- ❖ Sin antecedentes personales de DM.
- ❖ Sin antecedentes personales de hipertensión arterial.
- ❖ Sin antecedentes personales de enfermedad grave y/o crónica que suponga seguimiento especial de la gestación, ya sea por la propia enfermedad o por la medicación en caso de tratamiento crónico.

❖ Criterios de exclusión

- ❖ Embarazo patológico.
- ❖ Embarazo gemelar.
- ❖ Tratamiento con fármacos que interaccionan con el metabolismo de los hidratos de carbono.
- ❖ Incumplimiento de las condiciones previas de preparación de la SOG.

❖ **Criterios de retirada**

- ❖ Retirada voluntaria.
- ❖ Vómito en cualquier momento durante el transcurso de la prueba.
- ❖ Pacientes que no completan la prueba por indisposición o hipoglucemia.
- ❖ Resultado muy patológico en la primera SOG (>250 mg/dL en cualquiera de los tiempos). Derivación inmediata a la consulta de embarazo de alto riesgo, sin repetición de la SOG.

❖ **Consideraciones éticas**

- ❖ Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz (CEIC) (Anexo 1).
- ❖ Todas las gestantes que han participado en el estudio firmaron una hoja de consentimiento informado previamente validada.
- ❖ El estudio se ha realizado de acuerdo con las normas de buena práctica clínica.

3.1.2. Tamaño muestral y clasificación de los grupos evaluados.

Se incluyeron de forma consecutiva a las gestantes que acuden a la Unidad de Extracciones para realizarse la SOG 100 g y que cumplían criterios de inclusión. El periodo de reclutamiento se extendió durante un periodo de 4 meses.

En el estudio se incluyeron a 100 gestantes con edades comprendidas entre 18 y 45 años y con un IMC comprendido entre 18,82 y 45,15 kg/m².

Fueron retiradas del estudio dos pacientes por malestar durante la prueba, cuatro fueron excluidas por vómito y dos por retirada voluntaria del estudio (n final = 92).

Se dividieron en tres grupos diferenciados en función del diagnóstico de DMG según criterios diagnósticos del GEDE y del patrón (forma de la curva) de la SOG:

1. Respecto al diagnóstico de DMG se clasificaron en gestantes con DMG y gestantes normotolerantes.

Respecto a la forma de la curva se clasificaron atendiendo a la parte inicial de la curva y a la parte final.

2. La clasificación en función de la parte inicial de la curva fue atendiendo a los tiempos 30 y 60 min de la SOG.

Se define como patrón creciente aquel en el cual la glucemia a los 60 min es superior a los 30 min y como patrón decreciente cuando la glucemia a los 60 min es inferior a los 30 min.

3. Respecto a la parte final de la curva, se clasificaron atendiendo a los tiempos 60 y 120 min.

Para la definición del patrón de respuesta se utilizan exclusivamente los puntos estandarizados en el diagnóstico de DMG según el grupo GEDE (basal, 60, 120 y 180 minutos).

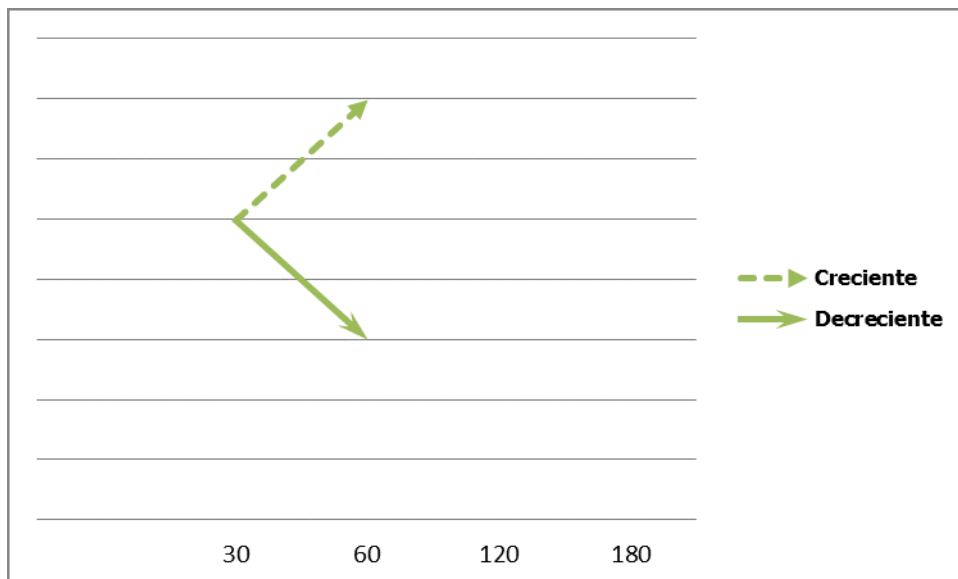
Se definió como patrón normal de respuesta a la SOG, a aquel en el cual el pico máximo de glucemia se observa a los 60 minutos con una disminución posterior de los niveles de glucosa en sangre (Glucemia 60 min > Glucemia 120 min > Glucemia 180 min)

Se definió como retardado al patrón de respuesta a la SOG en el cual la glucemia máxima se observaba a los 120 min en vez de a los 60 min (Glucemia 60 min < Glucemia 120 min)

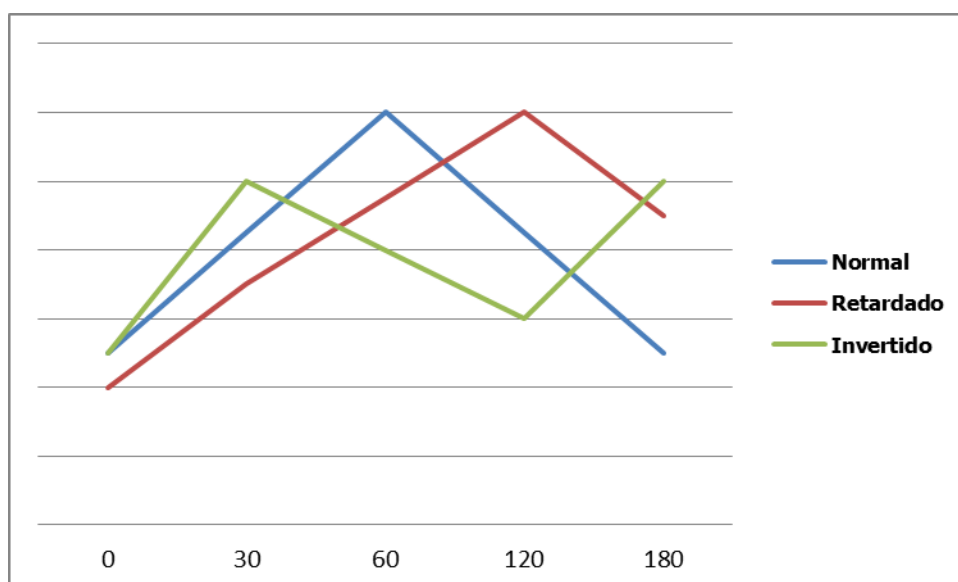
Dentro de las gestantes normotolerantes, se definió como patrón invertido, aquel patrón de respuesta en el cual se producía un primer pico entre los tiempos 30 y 60 min y un segundo incremento a los 180 min (Glucemia 120 min < Glucemia 180 min).

Figura 1. Definición de patrones de respuesta.

a) Clasificación atendiendo a la parte inicial de la curva.



b) Clasificación atendiendo a la parte final de la curva.



3.2. Métodos

3.2.1. Variables analíticas

Se efectúa una extracción basal con catéter 21G que se deja situado preferentemente en una vena de fosa cubital con tapón perforable para acceso venoso.

Para la SOG se utiliza un preparado comercial con 100 g de glucosa disueltos en 250 ml de agua. A partir del momento del comienzo de la ingesta se efectúan extracciones a los 30, 60, 120 y 180 minutos. En cada una de las extracciones se efectúan las siguientes determinaciones:

- ❖ **Extracción basal:** glucosa, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, proteínas totales, calcio, creatinina, AST, ALT, GGT, bilirrubina total, insulina, cortisol, GH, TSH hemograma, HbA1c, GLP-1 y GIP.
- ❖ **Tiempos 30 min y 60 min:** Glucosa, insulina, GLP-1 y GIP.
- ❖ **Tiempos 120 min y 180 min:** Glucosa.

Para las determinaciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, proteínas totales, calcio, creatinina, AST, ALT, GGT, bilirrubina, insulina, Cortisol, GH y TSH se utiliza una muestra de suero obtenida en tubos de 3,5 mL con activador de la coagulación y gelosa como separador (Beckton Dickinson SST II).

Tanto las muestras basales como los tiempos se dejan coagular manteniéndolos en reposo en posición vertical 30 minutos y posteriormente se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos. El tiempo entre la extracción y la centrifugación debe ser siempre superior a 15 minutos e inferior a 1 hora.

Para las determinaciones de Hemograma y HbA1c se utiliza un tubo de 3 mL con EDTA K2 (Beckton Dickinson). El hemograma se determina en menos de 4 horas desde la extracción, las muestras para la determinación

de HbA1c se mantuvieron refrigeradas y se determinaron entre las 24-48 horas posteriores a la extracción.

Para la correcta extracción y conservación de GLP-1 y GIP es necesario utilizar un tubo con inhibidores de la DPP-4, para evitar la inactivación de las moléculas. Se preparó una disolución de Vildagliptina que se añadió a tubos de EDTA-Aprotinina (Beckton Dickinson). Se disolvió un comprimido de Vildagliptina (Galvus 50 mg, Novartis) en 50 mL de agua bidestilada y posteriormente se filtró dicha solución con un filtro de 0,2 mm de diámetro. Se inocularon 0.1 mL de disolución con aguja de insulina a cada tubo evitando la pérdida de vacío. Una vez extraídas las muestras fueron inmediatamente centrifugadas a 3500 rpm durante 12 minutos y almacenadas a -80°C hasta su procesamiento.

Se llevó a cabo un estudio previo en el cual se comparó el tubo comercial P700 (Beckton-Dickinson) frente al tubo de EDTA-Aprotinina con Vildagliptina (169). Las determinaciones de GLP1y GIP fueron equivalentes entre ambos tubos.

La determinación de glucosa, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, proteínas totales, calcio, creatinina, AST, ALT, GGT y bilirrubina, se efectuó en el autoanalizador AU 5600 (Beckman Coulter) mediante espectrofotometría de absorción molecular, utilizando reactivos del proveedor.

El cortisol y GH se determinaron mediante inmunoensayo quimioluminiscente en el autoanalizador Immulite 2000 (Siemens Healthcare), la insulina mediante inmunoensayo quimioluminiscente en el autoanalizador Liaison (Palex). La determinación de TSH fue realizada en el autoanalizador E170 de Roche Diagnostics

Para la determinación de GLP-1 y GIP las muestras fueron descongeladas a temperatura ambiente y agitadas de nuevo antes de su análisis en el autoanalizador Luminex TM 2000. Se determinaron mediante paneles multianalito MILLIPLEX [®] basados en partículas magnéticas MAP, mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Para el estudio de sensibilidad y resistencia a la insulina se calcularon índices basales y derivados de la SOG (Tabla 3).

El índice de resistencia HOMA-IR se calcula acorde a la fórmula de Matthews et al (25), con glucemia en mmol/l y insulinemia en $\mu\text{UI/mL}$.

El índice de sensibilidad QUICKI se calcula según la fórmula de Katz et al (26), con unidades de glucosa en mg por dL e insulina en μUI por mL.

El área bajo la curva (AUC) de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP se calcula con el método trapezoidal. En el caso de la glucosa entre los tiempos 0 y 180 min y en la insulina, GLP-1 y GIP entre los tiempos 0 y 60 min.

El Tp (tiempo hasta el pico) se calcula como el tiempo promedio en alcanzar el pico máximo de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP.

La glucemia, insulina, GLP-1 y GIP pico se define como la concentración máxima de la variable.

El incremento 0-30 min (Δ 0-30 min) de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP se calcula como el tanto por ciento de incremento en el intervalo de tiempo.

El GT peak se calcula con la glucemia máxima en mg/dL (36)

El índice de secreción IGI se calcula con concentraciones de insulina expresada en $\mu\text{UI/mL}$ y glucosa en mmol/L (31).

Para el cálculo del índice de sensibilidad muscular de insulina (MISI), se emplea la insulina promedio de los tiempos basal ,30 y 60 min en $\mu\text{UI/mL}$. El ΔG es el descenso de glucemia desde el pico máximo hasta el nadir en el intervalo de tiempo (Δt) expresado en minutos (35).

El índice de resistencia hepática HIRI se calcula con las AUC de glucosa e insulina entre los tiempos 0-30 min y expresadas en mg/dL y $\mu\text{UI/mL}$ respectivamente (35).

El índice de sensibilidad ISI (27) se calcula con glucemia en mg/dl e insulinemia en $\mu\text{UI/mL}$.

El índice de disposición DI-ISI se calcula como el producto del índice de secreción IGI y el índice de sensibilidad ISI (34).

Tabla 3. Índices basales y derivados de la SOG.

| Índice | Fórmula |
|----------------------|--|
| HOMA-IR | $(GB \cdot IB) / 22.5$ |
| QUICKI | $1 / (\log(GB) + \log(IG))$ |
| GTpeak(mg/dL) | $10^6 / G^2 (G - 70)$ |
| IGI | $(\Delta I_{30-0} / \Delta G_{30-0})$ |
| MISI | $(1/I) \cdot (\Delta G / \Delta t)$ |
| HIRI | $\Delta UCGluc_{30-0} \cdot \Delta UCIns_{30-0}$ |
| ISI | $10^4 / (GB \cdot IB \cdot G \cdot I)^{1/2}$ |
| DI –ISI | $IGI \cdot ISI$ |

GB: glucosa basal; IB: insulina basal; G: promedio de glucosa de los tiempos 0,30,60,120 y 180 min; I: promedio de insulina de los tiempos 0,30 y 60 min; $\Delta UCGluc_{30-0}$: área bajo la curva de glucosa entre los tiempos basal y 30 min, calculada por el método trapezoidal; $\Delta UCIns_{30-0}$: área bajo la curva de insulina entre los tiempos basal y 30 min, calculada por el método trapezoidal; ΔG_{30-0} : diferencia entre la glucemia 30 min y basal; ΔI_{30-0} : diferencia entre la insulinemia 30min y basal.

De la historia clínica se recogieron datos analíticos de seguimiento del embarazo.

- ❖ Glucemia basal y 60 min del Test de O'Sullivan.
- ❖ Glucemia media primer trimestre.
- ❖ Glucemia media durante toda la gestación.
- ❖ Determinaciones bioquímicas del Screening bioquímico de aneuploidías (PAPPA, beta HCG libre) expresados como múltiplos de la mediana ajustados por edad gestacional (MoM).

3.2.2. Variables descriptivas

Se recogieron datos demográficos, antecedentes personales de enfermedad y DMG así como variables subjetivas que podrían relacionarse con la obtención de un determinado patrón de respuesta a la SOG.

Tras la obtención del consentimiento informado (CI) (Anexo 1), a las pacientes se les realizó una encuesta durante el tiempo de reposo entre extracciones (Anexo 1). Dicha ficha incluía datos sobre edad, peso, altura, país de origen, estilo de vida (horas de sueño, dieta, horas de deporte semanales o si son fumadoras), antecedentes personales de DMG así como de DM en familiares de primer y segundo grado, patología obstétrica y/o complicaciones en embarazos previos, enfermedades crónicas y tratamientos, así como la toma de medicación durante los 5 días previos a la prueba.

En relación a la prueba se recogieron datos sobre las horas de ayuno previas a la realización de la sobrecarga así como el contenido en hidratos de carbono, grasas y proteínas de la cena previa.

A cada paciente se le entregó una ficha con los datos de la prueba y la hora exacta a la cual se debía realizar la siguiente extracción (Anexo 1).

Con el fin de estudiar aquellas variables de realización del test que podrían influir en la obtención de un patrón concreto se les realizó una segunda encuesta (Anexo 1) al finalizar la prueba, incluyendo datos sobre reposo durante los tiempos de extracción, sensación de náuseas, malestar o mareo en algún momento de la prueba indicando aproximadamente en que tiempo de extracción, si se ha ingerido algún tipo de bebida y si las instrucciones de realización por parte del personal médico y de enfermería fueron claras y correctas para la realización de la prueba.

También se controlaron las variables preanalíticas durante la realización de la prueba, se tuvieron en cuenta que se respetasen los tiempos exactos de extracción y el tiempo de ingesta del preparado

glucosado, así como posibles errores preanalíticos y que pudieran influir en la determinación de variables bioquímicas como son la hemólisis de la muestra por colocación y uso incorrecto del catéter así como el tiempo entre extracción y centrifugación.

Se evaluaron los resultados de la SOG 75 gramos post-parto de las gestantes que fueron diagnosticadas de DMG.

También se estudiaron las variables perinatales relacionadas con la madre y en el recién nacido.

En las variables relacionadas con la madre se incluyeron la edad gestacional en el momento del parto y el tipo de parto (natural o cesárea).

En las variables relacionadas con el recién nacido, se incluyeron los datos de pH de cordón, peso del recién nacido en gramos, peso ajustado por edad gestacional y sexo, el porcentaje de recién nacidos grandes para su edad gestacional, el sexo del recién nacido y el porcentaje de ingresos en cuidados intensivos neonatales.

3.2.3. Métodos estadísticos

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables cualitativas categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de variable con dos categorías) y/o en análisis de varianza (ANOVA). Mediante ésta técnica se han evaluado las diferencias medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones.

Para evaluar la diferencia entre medias de los grupos estudiados se han empleado comparaciones múltiples post hoc o comparaciones a posteriori, empleando el test DMS.

Se evaluó la asociación entre variables cuantitativas mediante regresión lineal simple o múltiple, dependiendo del número de variables independientes. La fuerza de asociación se expresa mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r de Pearson). La selección de variables

independientes a entrar en el modelo se realizó valorando una significación $<0,05$ para el valor de F. El efecto de la variable independiente en el modelo final se estima mediante coeficiente de regresión no estandarizado.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi² (χ^2) o prueba exacta de Fisher, para el caso de tablas de contingencia 2x2 con al menos un valor esperado menor de 5.

Se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico (receiver operating characteristics; curvas ROC) para determinar el punto de corte óptimo de los índices derivados de la SOG. Se calcularon los índices de validez: sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos. Para la asociación entre variables cuantitativas se usó el coeficiente de Pearson.

Los resultados se evaluaron mediante el paquete estadístico SPSS 22 (IBM SPSS Statistics 22).

4. Resultados

4. Resultados

4.1. Estudio descriptivo de la población

Se presentan las variables cuantitativas como media \pm DS y como porcentaje las variables cualitativas.

4.1.1. Datos antropométricos y resultados analíticos previos.

La Tabla 4 recoge las características que definen a las 92 gestantes, incluyendo los datos del primer trimestre de gestación obtenidos de la historia clínica.

Los resultados del test de O 'Sullivan previo. Sólo estaban disponibles en 88 de las pacientes. En 4 casos el test se había realizado en otro Centro y no se incluyeron los datos.

También se obtuvieron los resultados de las determinaciones de glucemia realizados en el Laboratorio y recogidos en el sistema de información, presentándose como dato agrupado. Había resultados disponibles en 70 de las pacientes durante el primer trimestre y en 92 a largo de toda la gestación.

Tabla 4. Características antropométricas, resultados del test de O 'Sullivan y datos del primer trimestre de embarazo.

| Características de las gestantes | N | Media \pm DS |
|--|----------|----------------------------------|
| Edad (años) | 92 | 34,40 \pm 5 |
| BMI (kg/m²) | 92 | 27,26 \pm 4,49 |
| Edad gestacional (semanas) | 92 | 25,68 \pm 3,45 |
| PAPP-A (MoM) | 78 | 1,13 \pm 0,74 |
| β-HCG libre (MoM) | 78 | 1,12 \pm 1,24 |
| O 'Sullivan _0 min (mg/dL) | 88 | 84,01 \pm 9,80 |
| O 'Sullivan _60 min (mg/dL) | 88 | 158,92 \pm 23,03 |
| Glucemia media en el primer trimestre (mg/dL) | 70 | 87,60 \pm 9,49 |
| Glucemia media durante la gestación (mg/dL) | 92 | 85,14 \pm 7,76 |

El rango de la edad gestacional en el momento de la SOG (EG) fue entre las 13-28 semanas de embarazo. En el momento de realización de la prueba se pretendía incluir a gestantes exclusivamente en segundo trimestre de gestación, pero en algún caso se incluyeron pacientes con una edad gestacional inferior y superior. Por si pudiera ser una variable confusoria, se estudia su relación con el resto de variables.

Se evaluó la correlación entre la edad gestacional y las variables antropométricas, de primer trimestre, bioquímicas basales, derivadas de la SOG, relacionadas con el post-parto y la influencia en la definición de forma de la curva y diagnóstico de DMG.

No se obtiene correlación entre la EG en el momento de SOG con el diagnóstico de DMG entre gestantes normotolerantes y con DMG ($p=0,38$, t de Student), ni con la forma de la curva en gestantes normotolerantes (patrón retardado, normal e invertido), con una significación de 0,797, t de Student. Se aprecia correlación significativa ($p<0,05$) en los parámetros que presentamos en la Tabla 5.

Tabla 5. Correlación entre variables bioquímicas y la edad gestacional en el momento de la SOG.*

| Variable | r de Pearson | p |
|---------------------------|---------------------|----------|
| GIP 60 min | -0,310 | 0,014 |
| pico GIP | -0,260 | 0,041 |
| Fosfatasa Alcalina | 0.353 | 0,001 |
| Proteínas totales | -0.257 | 0,001 |
| Cortisol | 0,185 | 0,013 |

*r de Pearson: Coeficiente de correlación

En relación a antecedentes familiares de DM (APDM) o DMG (APDMG), el 47,3% conoce un familiar en primer grado con DM y el 9,7% conoce la existencia de antecedentes familiares de DMG.

Las pacientes son mayoritariamente no fumadoras (89,2%). LA principal alteración es el tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo gestacional (15,1%).

El 36,6% de las gestantes expone que sufre irritación gastrointestinal o malestar debido al embarazo y un 87,1% toma suplementos alimenticios o vitamínicos.

4.1.2. Variables relacionadas con la sobrecarga.

El 39,8 % siguió la recomendación de una cena no restrictiva en hidratos de carbono la noche anterior. El 88,2% declara que ha respetado el ayuno mínimo de 8 horas.

El 72% declara no haber tomado ninguna medicación recientemente que pueda alterar la mucosa gastrointestinal.

Obtenemos que la mayoría de las gestantes ha tomado correctamente el preparado glucosado en un tiempo inferior a 10 min (84,9%).

El 58,4% de las pacientes ha padecido malestar o mareo leve durante la prueba .

El reposo adecuado se cumplió por el 93,5% de las pacientes.

A excepción de una paciente, las 91 restantes declaran haber entendido la información proporcionada.

4.1.3. Magnitudes bioquímicas basales.

El estudio basal bioquímico incluye parámetros que definen el perfil glucémico con índices de resistencia y sensibilidad a la insulina, perfil lipídico, perfil hepático, perfil renal, hormonas tiroideas, GH, cortisol y hemograma.

En algunos casos no se pudo realizar la determinación por problemas analíticos. Los resultados se presentan como valor promedio \pm desviación estándar (Tabla 6).

Tabla 6. Estudio descriptivo de las variables bioquímicas basales evaluadas en la población de estudio.

| Variable | N | Media \pm DS |
|---|----------|----------------------------------|
| Glucosa (mg/dL) | 92 | 87,42 \pm 9,02 |
| HbA1c (%) | 90 | 5,03 \pm 0,31 |
| Insulina (μU/mL) | 89 | 10,18 \pm 5,64 |
| HOMA-IR | 92 | 2,18 \pm 1,38 |
| QUICKI | 89 | 0,35 \pm 0,03 |
| Colesterol total (mg/dL) | 92 | 255,90 \pm 45,85 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 92 | 72,27 \pm 13,27 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 90 | 155,44 \pm 36,60 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 92 | 174,97 \pm 58,46 |
| Proteínas totales (mg/dL) | 92 | 6,38 \pm 0,35 |
| Calcio (U/L) | 91 | 8,97 \pm 0,70 |
| ASAT (U/L) | 92 | 21,40 \pm 7,10 |
| ALAT (U/L) | 92 | 19,54 \pm 13,04 |
| GGT (U/L) | 92 | 13,72 \pm 12,77 |
| Fosfatasa Alcalina (U/L) | 91 | 85,76 \pm 29,52 |
| Creatinina (mg/dL) | 92 | 0,71 \pm 0,29 |
| Bilirrubina Total (mg/dL) | 92 | 0,35 \pm 0,12 |
| Leucocitos ($\ast 10^3 / \mu$L) | 92 | 8,66 \pm 2,19 |
| Hematíes ($\ast 10^6 / \mu$L) | 92 | 3,75 \pm 0,33 |
| Hemoglobina (g/dL) | 92 | 11,63 \pm 0,89 |
| Plaquetas ($\ast 10^3 / \mu$L) | 92 | 240,12 \pm 63,66 |
| TSH (μUI/mL) | 92 | 2,58 \pm 1,18 |
| GH (ng/mL) | 92 | 0,66 \pm 1,21 |
| Cortisol (μg/dL) | 92 | 25,92 \pm 5,90 |
| GLP-1 (pg/mL) | 62 | 8,54 \pm 4,74 |
| GIP (pg/mL) | 62 | 23,00 \pm 17,42 |

Se ha estudiado la correlación entre las variables basales mediante correlación (r de Pearson). Se obtiene que existe correlación positiva entre los niveles de triglicéridos con el HOMA-IR ($r= 0,340$, $p<0,01$), la HbA1c ($r= 0,342$, $p<0,01$) y con la insulina basal ($r= 0,328$, $p<0,01$). También se obtuvo correlación entre la HbA1c y la insulinemia basal ($r= 0,34$, $p<0,01$).

4.1.4. Respuesta del eje enteroinsular a la SOG 100 gramos.

En la Tabla 7 se presentan las variables que caracterizan la respuesta de glucosa, insulina e incretinas así como índices derivados de la SOG. Se expresan como valor promedio \pm desviación estándar.

El tanto por ciento de glucemias patológicas en cada uno de los puntos se evaluó atendiendo a criterios GEDE. Se obtiene que se diagnosticó de GBA a tres de las gestantes del estudio (3,3%). Tras SOG, a los 60 min, un 16% tiene una glucemia por encima del punto de corte, 18,5 % a las dos horas y 16,3% a las 3 horas.

Tabla 7. Resultados obtenidos tras la SOG 100 gramos en gestantes.

| | N | Media ± DS |
|---------------------------------|----------|--------------------|
| Glucemia 30 min (mg/dL) | 92 | 146,08 ± 24,58 |
| Glucemia 60 min (mg/dL) | 92 | 156,95 ± 36,19 |
| Glucemia 120 min (mg/dL) | 92 | 136,51 ± 33,46 |
| Glucemia 180 min (mg/dL) | 92 | 113,97 ± 28,97 |
| AUC glucosa | 92 | 24365,87 ± 4412,02 |
| Tp de glucosa (min) | 92 | 62,61 ± 33,48 |
| Glucemia pico (mg/dL) | 92 | 164,32 ± 33,11 |
| Δ0-30 de glucosa (%) | 92 | 67,39 ± 24,51 |
| Insulina 30 min (μU/mL) | 92 | 69,22 ± 49,84 |
| Insulina 60 min (μU/mL) | 89 | 99,06 ± 69,66 |
| AUC insulina | 88 | 3673,13 ± 2458,45 |
| Tp de insulina (min) | 89 | 54,24 ± 11,86 |
| Insulina pico (μU/mL) | 89 | 102,54 ± 68,92 |
| Δ0-30 de insulina (%) | 89 | 624,05 ± 390,71 |
| GT peak | 92 | 0,56 ± 0,43 |
| IGI | 89 | 1,04 ± 0,77 |
| ISI | 89 | 5,27 ± 2,77 |
| DI_ISI | 89 | 4,49 ± 2,67 |
| HIRI | 89 | 40,79 ± 13,36 |
| MISI | 86 | -0,007 ± 0,006 |
| GLP-1 30 min (pg/mL) | 63 | 29,06 ± 35,99 |
| GLP-1 60 min (pg/mL) | 62 | 18,57 ± 18,33 |
| AUC de GLP-1 | 62 | 1301,45 ± 1197,77 |
| Tp de GLP-1 (min) | 62 | 44,52 ± 15,11 |
| GLP-1 pico (pg/mL) | 62 | 33,71 ± 37,27 |
| Δ0-30 GLP-1 (%) | 62 | 375,02 ± 571,24 |
| GIP 30 min (pg/mL) | 63 | 142,40 ± 84,78 |
| GIP 60 min (pg/mL) | 62 | 124,44 ± 76,34 |
| AUC GIP | 62 | 6529,42 ± 3574,62 |
| Tp de GIP (min) | 62 | 42,58 ± 14,92 |
| GIP pico (pg/mL) | 62 | 157,26 ± 87,11 |
| Δ0-30 GIP (%) | 62 | 825,51 ± 728,85 |

AUC (área under curve, área bajo la curva); Tp: tiempo promedio hasta el pico (min); Δ0-30: incremento entre los tiempos 30-0 min.

4.1.5. Variables perinatales

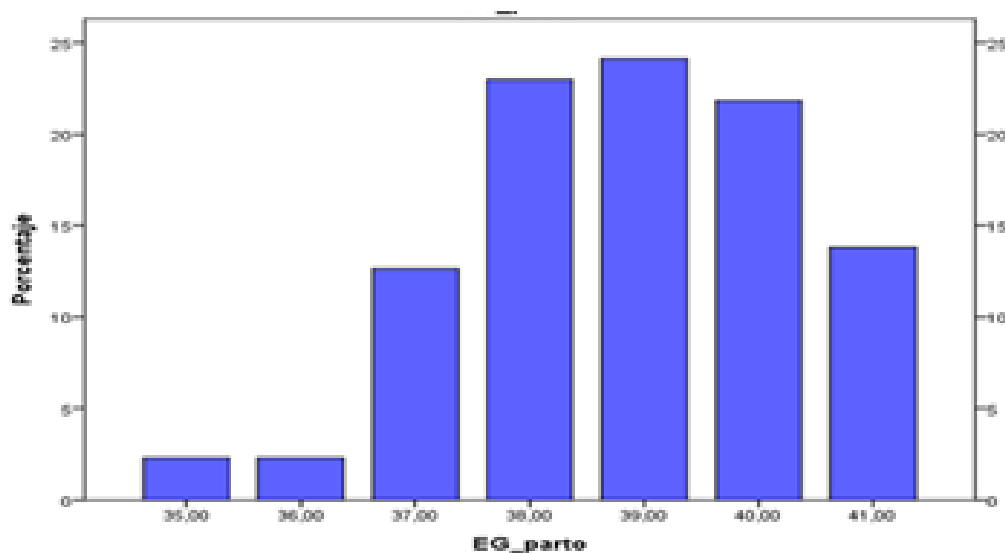
4.1.5.1. Variables relacionadas con la madre

Se evaluó la edad gestacional en el momento del parto, el tipo de parto y la tolerancia glucémica post-parto con SOG 75 gramos transcurridas 6-8 semanas tras puerperio o fin de la lactancia.

a) Edad gestacional en el parto

Se obtiene que la edad gestacional promedio en el momento del parto fue de $38,85 \pm 1,44$ semanas. Sólo una de las gestantes fue pre-término (35 semanas) (Figura 2).

Figura 2. Distribución en semanas de la edad gestacional en el momento del parto (semanas).



b) Tipo de parto

El 80,68% de las gestantes tuvo un parto vaginal frente a un 19,32% por cesárea. Se obtuvieron los datos de parto en 88 de las pacientes.

c) SOG 75 gramos postparto

Para la reclasificación metabólica de la paciente se procede a la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, con determinación basal y a las dos horas de la sobrecarga de 75 gramos de glucosa una vez finalizado el periodo de lactancia.

Se diagnostica de GBA a 3 de las 12 gestantes que acudieron a la revisión y se obtuvieron glucemias superiores al punto de corte tras 2 horas en una de las pacientes.

Tabla 8. Reclasificación metabólica mediante test de tolerancia a la glucosa de 75 gramos.

| SOG 75 g | Media \pm DS | Punto de corte (mg/dL) |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Glucemia 0 min (mg/dL) | 95,17 \pm 11,77 | 100 |
| Glucemia 30 min (mg/dL) | 159,42 \pm 29,20 | |
| Glucemia 60 min (mg/dL) | 140,33 \pm 44,61 | |
| Glucemia 120 min (mg/dL) | 103,75 \pm 33,71 | 140 |

4.1.5.2. Variables relacionadas con el recién nacido

Se recogieron datos sobre el pH de cordón obteniéndose un valor de $7,28 \pm 0,08$ en 71 de los recién nacidos.

El peso medio fue de $3127 \pm 496,59$ gramos. El peso corregido según las tablas de frecuencia de peso al nacer ajustadas a edad gestacional y sexo, fue de $0,98 \pm 0,13$ MoM. Se obtiene que 94,12% de los nacidos no era grande para su edad gestacional (percentil 90).

El 82,75% de los partos no requirieron ingreso de los recién nacidos en cuidados intensivos. Dos de las gestantes sufrieron aborto.

Tabla 9. Variables evaluadas en los recién nacidos.

| Variable | N | Media \pm DS |
|---|----|----------------------|
| pH | 71 | $7,28 \pm 0,08$ |
| Peso (g) | 84 | $3127,20 \pm 496,59$ |
| Peso ajustado (MoM) | 84 | $0,98 \pm 0,13$ |
| Grande para edad gestacional (%) | 85 | 5,88 % |
| Sexo (Varón) | 88 | 47,73 % |
| Ingreso en REA | 87 | 17,25 % |

Grande para edad gestacional (%): tanto por ciento de recién nacidos con un peso superior al p90 corregido por edad gestacional en el momento del parto y sexo del recién nacido.

4.2. Gestantes normotolerantes y DMG

Para el diagnóstico de DMG se han seguido los criterios recomendados actualmente por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (2). Se consideró diagnóstico de DMG a la presencia de dos puntos o más puntos patológicos; basal ≥ 105 mg/dL, 60 min ≥ 190 mg/dL, 120 min ≥ 165 mg/dL, 180 min ≥ 145 mg/dL.

Se obtiene que 17 pacientes fueron diagnosticadas de DMG frente a 75 pacientes normotolerantes (18,5% vs 81,5%).

La especificidad del Test d O' Sullivan previo fue de un 18,5%.

4.2.1. Datos antropométricos y analíticos

En la Tabla 10 se presentan los resultados antropométricos y de primer trimestre de gestación. En la Tabla 11 se presentan los resultados analíticos basales obtenidos en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

Las gestantes con DMG tienen una edad media mayor (36 ± 5 años) y un BMI medio mayor ($28 \pm 5,26$ Kg/m²) que gestantes normotolerantes, aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa.

No se observan diferencias en las variables antropométricas y de seguimiento del primer trimestre de embarazo, excepto el resultado de la glucemia 60 min del test de O' Sullivan que fue significativamente mayor en DMG ($p < 0,01$; t de Student) (Tabla 10).

Respecto a las variables descriptivas, no encontramos diferencias entre gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

En el caso de antecedentes familiares de DMG, el 70,58% conoce historia de DM en familiares de primer grado, siendo más frecuente que en el grupo de normotolerantes (48%) ($p = 0,078$, Chi²).

Tabla 10. Comparaciones inter-grupo de los datos antropométricos y resultados del primer trimestre de embarazo en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

| Características de las gestantes | N NTG/DMG | Normotolerante | DMG | t de Student |
|--|------------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| Edad (años) | 17/75 | 34,01 ± 4,86 | 36,12 ± 5,28 | 0,11 |
| BMI (kg/m²) | 17/75 | 27,09 ± 4,32 | 28,00 ± 5,26 | 0,45 |
| Edad gestacional (semanas) | 17/75 | 25,55 ± 3,55 | 26,29 ± 3,02 | 0,38 |
| PAPP-A (MoM) | 13/65 | 1,11 ± 0,76 | 1,23 ± 0,63 | 0,60 |
| β-HCG libre (MoM) | 13/65 | 1,04 ± 1,15 | 1,50 ± 1,63 | 0,23 |
| O 'Sullivan _0 min (mg/dL) | 16/72 | 83,64 ± 9,54 | 85,69 ± 11,04 | 0,45 |
| O 'Sullivan _60 min (mg/dL) | 16/72 | 154,10 ± 18,20 | 180,63 ± 29,88 | <0,01 |
| Glucemia del primer trimestre (mg/dL) | 57/13 | 87,11 ± 7,40 | 89,73 ± 16,01 | 0,57 |
| Glucemia durante la gestación (mg/dL) | 17/75 | 86,58 ± 9,01 | 84,82 ± 7,47 | 0,40 |

N: nº de gestantes; NTG: Normotolerante; DMG: Diabetes Mellitus gestacional.

Respecto a las variables bioquímicas basales (Tabla 11), se obtiene diferencia significativa en la resistencia a la insulina estimada por HOMA-IR la cual fue superior en gestantes con DMG (p=0,049).

En el perfil lipídico se obtienen mayores concentraciones de colesterol total, HDL, LDL en gestantes con DMG aunque no llega a ser significativo.

Se obtiene diferencia significativa en las transaminasas ALAT y ASAT (P<0,01, test de U de Mann-Whitney), cuya concentración plasmática fue superior en gestantes con DMG.

Se obtienen menores niveles de calcio plasmático con una p cercana a la significación de 0,054 en gestantes normotolerantes.

Se observan mayores niveles de bilirrubina total en gestantes con DMG con una p cercana a la significación de 0,07.

Se obtienen mayor concentración de cortisol basal en gestantes con DMG ($p < 0,01$).

Se observan mayores niveles de GH en gestantes normotolerantes con una p cercana a la significación de 0,06.

Por otra parte, evaluamos las correlaciones entre la resistencia a la insulina y el perfil lipídico. Obtenemos que existe correlación positiva entre la resistencia a la insulina estimada por el HOMA-IR y los niveles de triglicéridos, siendo mayores ambos en gestantes con DMG ($r = 0,347$, $p < 0,01$, rho de Pearson).

Tabla 11. Resultados promedio de parámetros bioquímicos basales en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

| Parámetro | N | NTG | DMG | P |
|-----------------------------------|-------|----------------|----------------|-------|
| Glucosa (mg/dL) | 75/17 | 86,9 ± 8,09 | 89,4 ± 12,43 | 0,5 |
| HbA1c (%) | 73/12 | 5,01 ± 0,32 | 5,11 ± 0,25 | 0,17 |
| Insulina (μU/mL) | 72/17 | 9,71 ± 5,08 | 12,18 ± 7,41 | 0,11 |
| HOMA-IR | 75/17 | 2,04 ± 1,23 | 2,77 ± 1,84 | 0,049 |
| QUICKI | 72/17 | 0,35 ± 0,03 | 0,34 ± 0,03 | 0,15 |
| Colesterol total (mg/dL) | 75/17 | 255,29 ± 48,59 | 258,59 ± 32,05 | 0,79 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 75/17 | 71,93 ± 13,58 | 73,76 ± 12,07 | 0,61 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 74/17 | 156,62 ± 37,48 | 150,00 ± 32,73 | 0,51 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 75/17 | 170,44 ± 53,91 | 194,94 ± 74,02 | 0,12 |
| Proteínas totales (mg/dL) | 75/17 | 6,40 ± 0,34 | 6,29 ± 0,38 | 0,24 |
| Calcio (U/L) | 74/17 | 8,93 ± 0,76 | 9,18 ± 0,31 | 0,035 |
| ASAT (U/L) | 75/17 | 20,73 ± 6,49 | 24,35 ± 9,00 | 0,057 |
| ALAT (U/L) | 75/17 | 17,37 ± 9,36 | 29,11 ± 21,02 | 0,037 |
| GGT (U/L) | 75/17 | 13,44 ± 12,32 | 14,94 ± 14,94 | 0,66 |
| Fosfatasa Alcalina (U/L) | 74/17 | 84,81 ± 30,38 | 89,88 ± 25,87 | 0,52 |
| Creatinina (mg/dL) | 74/17 | 0,67 ± 0,1 | 0,70 ± 0,10 | 0,52 |
| Bilirrubina Total (mg/dL) | 75/17 | 0,34 ± 0,12 | 0,40 ± 0,13 | 0,07 |
| Leucocitos (*10 ³ /μL) | 75/17 | 8,55 ± 2,27 | 9,19 ± 1,73 | 0,2 |
| Hematíes (*10 ⁶ /μL) | 75/17 | 3,72 ± 0,31 | 3,85 ± 0,40 | 0,15 |
| Hemoglobina (g/dL) | 74/17 | 11,56 ± 0,88 | 11,94 ± 0,91 | 0,11 |
| Plaquetas (*10 ³ /μL) | 74/17 | 239,61 ± 66,26 | 242,35 ± 52,32 | 0,46 |
| TSH (μUI/mL) | 75/17 | 2,56 ± 1,20 | 2,68 ± 1,11 | 0,69 |
| GH (ng/mL) | 75/17 | 0,73 ± 1,31 | 0,35 ± 0,53 | 0,24 |
| Cortisol (μg/dL) | 75/17 | 25,17 ± 5,56 | 29,22 ± 6,38 | 0,01 |
| GLP-1 (pg/mL) | 51/17 | 8,44 ± 4,67 | 9,00 ± 5,25 | 0,73 |
| GIP (pg/mL) | 51/11 | 22,25 ± 16,63 | 26,43 ± 21,29 | 0,48 |

NTG: Normotolerante, DMG: Diabetes Mellitus Gestacional. Test estadístico: t de Student.

Por otra parte, se han estudiado las correlaciones existentes entre la glucosa, insulina, GLP-1, GIP y las hormonas contrainsulínicas como son el cortisol y la hormona del crecimiento (Tabla 12).

En cuanto a la glucemia basal, se obtiene correlación positiva con la insulinemia basal, con una significación inferior a 0,01, rho de Pearson. En relación a las incretinas observamos correlación inversa de la glucemia basal con la concentración de GLP-1, con una p cercana a la significación de 0,06. No observamos correlación de la glucemia basal con las hormonas contrainsulínicas.

Respecto a la insulina basal, se obtiene correlación positiva con la glucemia basal ($p < 0,01$) y la concentración de GIP basal ($p < 0,01$). En cuanto a hormonas contrainsulínicas, se obtiene que existe correlación inversa con la GH ($p = 0,028$).

Respecto al GLP-1, sólo hemos observado correlación inversa con la glucemia basal.

En cuanto al GIP, observamos que existe correlación positiva con la concentración basal de insulina e inversa con la concentración de GH ($p = 0,029$).

Por otra parte, no obtenemos correlación del cortisol a nivel basal con los parámetros evaluados.

En cuanto a la hormona del crecimiento, se obtiene que existe correlación positiva con la insulinemia basal ($p = 0,028$) y negativa con la concentración de GIP ($p = 0,029$).

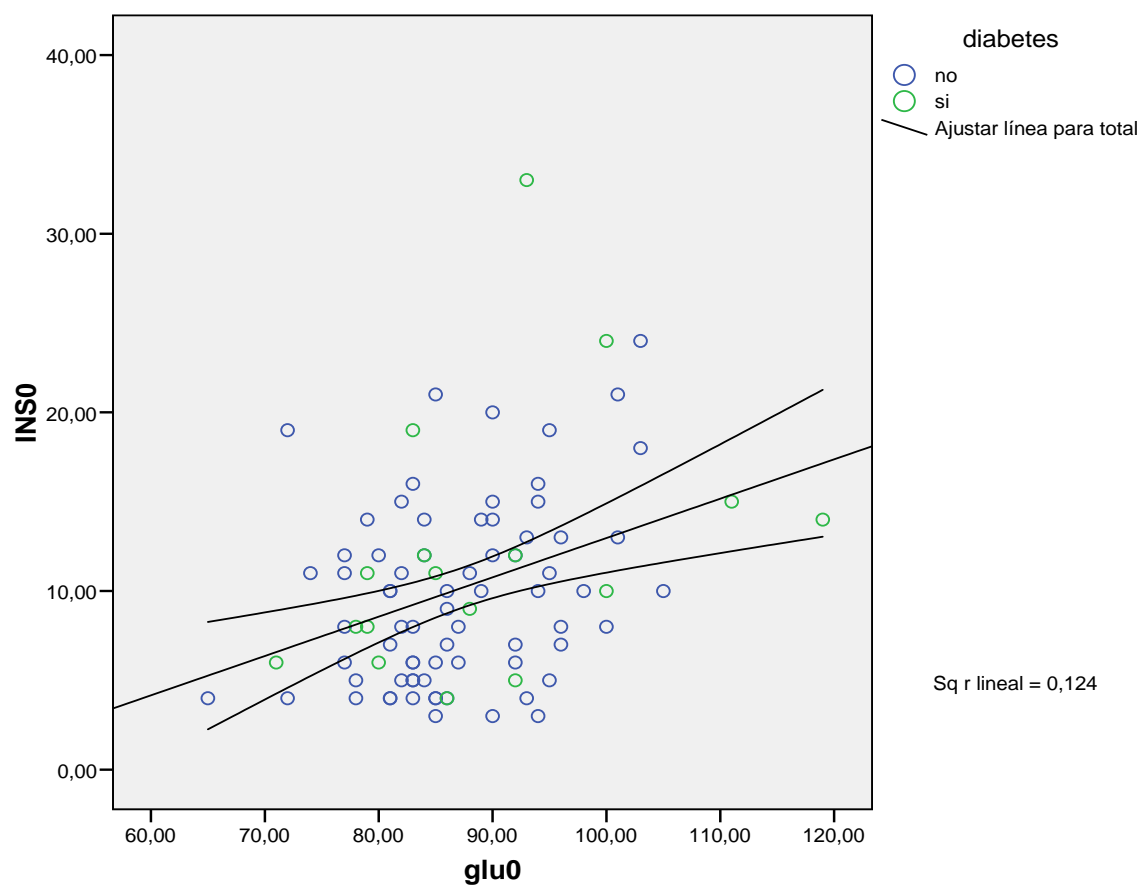
En La figura 3 se presenta la correlación entre la glucemia y la insulinemia basal en gestantes normtolerantes y con DMG.

Tabla 12. Correlaciones entre glucosa, insulina, GLP-1, GIP, cortisol y GH en gestantes.

| | Glucosa | Insulina | GLP-1 | GIP | Cortisol | GH |
|----------|---------|----------|--------|---------|----------|---------|
| Glucosa | - | 0,317** | -0,198 | -0,011 | -0,014 | -0,085 |
| Insulina | 0,317** | - | 0,033 | 0,338** | -0,129 | -0,251* |
| GLP-1 | -0,198 | 0,033 | - | 0,126 | 0,053 | 0,024 |
| GIP | -0,011 | 0,338** | 0,126 | - | 0,068 | -0,248* |
| Cortisol | -0,014 | -0,129 | 0,053 | 0,068 | - | -0,113* |
| GH | -0,085 | -0,251* | 0,024 | -0,248* | -0,113 | - |

**Nivel de significación inferior a 0,01, * Nivel de significación inferior a 0,05

Figura 3. Correlación entre la glucemia e insulinemia basal en gestantes.



Correlación entre la glucemia (mg/dL) e insulinemia (μU/mL) basal obtenidos en las gestantes evaluadas.

4.2.2. Resultados obtenidos en la SOG 100 gramos.

En la Tabla 13 se comparan los resultados obtenidos tras SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

Se obtiene diferencia significativa en el tiempo del pico de glucemia e insulinemia entre gestantes normotolerantes y con DMG ($p < 0,05$, Chi cuadrado).

El momento de aparición del pico de glucemia está más retrasado en gestantes con DMG. Ninguna de las pacientes diabéticas hizo un pico antes de los 60 min (Tabla 13).

De igual forma, el pico de insulina se produce siempre en el tiempo 60 min en gestantes con DMG, frente a un 76,70% de las gestantes normotolerantes.

El momento pico de GLP-1 y GIP muestra una distribución similar en gestantes normotolerantes y con DMG.

Tabla 13. Distribución del momento pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes normotolerantes y con DMG (%).

| | min | NTG (%) | DMG (%) | p Chi ² |
|------------------------|------|---------|---------|--------------------|
| Glucosa (n=92) | 30 | 40 | 0 | <0,01* |
| | 60 | 42,67 | 70,59 | |
| | ≥120 | 17,33 | 29,41 | |
| Insulina (n=89) | 30 | 23,3 | 0 | 0,023* |
| | 60 | 76,7 | 100 | |
| GLP-1 (n=62) | 30 | 59,2 | 45,5 | 0,452 |
| | 60 | 47,1 | 54,5 | |
| GIP (n=62) | 30 | 56,9 | 63,6 | 0,475 |
| | 60 | 43,1 | 36,4 | |

La Tabla 14 muestra que la respuesta glucémica a la SOG fue distinta entre grupos, obteniéndose mayores glucemias en gestantes con DMG en todos los tiempos. El AUC de glucosa también fue significativamente mayor en DMG, así como la altura máxima del pico glucémico. La velocidad de aumento (pendiente) de subida es sin embargo significativamente menor, como muestra el incremento porcentual 0-30 min y el tiempo promedio hasta el pico.

Aunque no se observa diferencia significativa en los niveles de insulina post-sobrecarga, se puede ver que en el tiempo 30 min son superiores en pacientes normotolerantes, mientras que en el tiempo 60 min se incrementan en DMG, resultado en un AUC y pico máximo de insulina superior en DMG, aunque no significativo.

Respecto a la pendiente, se obtiene un mayor incremento 0-30 min de insulina en gestantes normotolerantes ($p<0,01$) y una mayor tolerancia a la glucosa estimada por el GT peak, 3 veces superior que en DMG ($p<0,01$).

La secreción de insulina medida por el índice insulinogénico (IGI) es igualmente superior en gestantes normotolerantes ($p=0,025$, t de Student).

No se observan diferencias en la sensibilidad periférica estimada por el índice ISI. Al cuantificar la sensibilidad tejido-específica no se demuestra diferencia en la resistencia hepática a la insulina (HIRI) ni en la sensibilidad muscular estimada por el índice MISI.

El índice de disponibilidad DI-ISI revela una mejor eficiencia de la función de células β . Se obtiene un mayor valor (más del doble) en gestantes normotolerantes ($p<0,01$).

En relación a las incretinas, se produce una mayor secreción de GLP-1 en gestantes con DMG, con mayor concentración a los 60 min y pico máximo. Se obtiene un AUC distinta entre grupos siendo también mayor en gestantes con DMG, con una p cercana a la significación de 0,079. Aun no obteniendo diferencia significativa a los 30 min, el incremento 0-30 min del GLP-1 fue superior en gestantes con DMG ($p=0,019$).

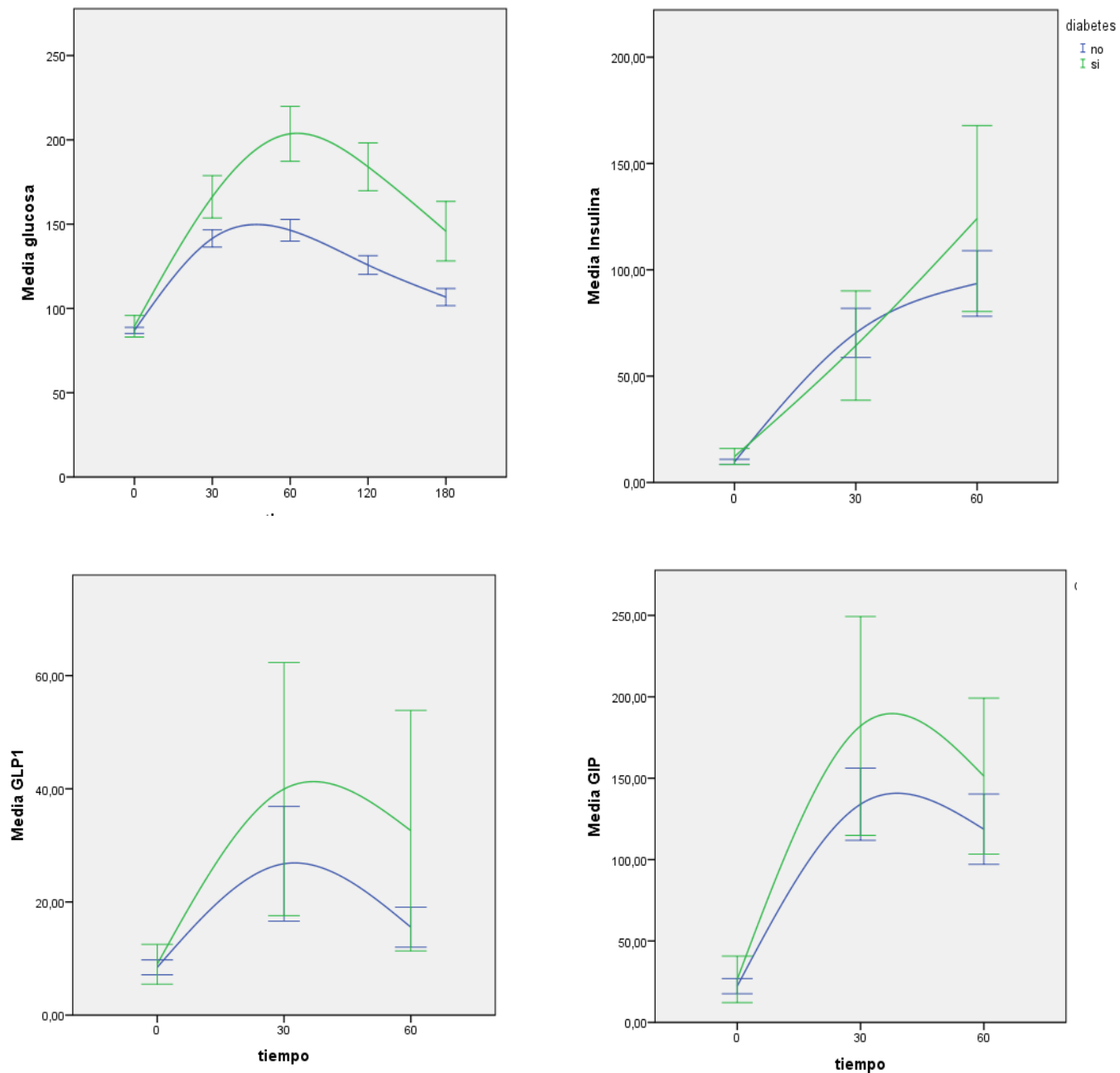
Igualmente, en el caso del GIP, se obtiene una p cercana a la significación en los tiempos 30 y 60 min y en la concentración en el pico que sugieren una mayor respuesta en gestantes con DMG.

En la Figura 4 se presentan gráficamente las curvas promedio en pacientes con DMG y normotolerantes. Como principal resultado destacamos la fase inicial de respuesta insulínica alterada en DMG a pesar de una mayor respuesta de incretinas.

Tabla 14. Resultados promedio obtenidos tras SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

| | Normotolerante | DMG | t de Student |
|---|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Glucemia 30min (mg/dL) | 141,51 ± 22,33 | 166,24 ± 24,49 | <0,01* |
| Glucemia 60 min (mg/dL) | 146,37 ± 27,92 | 203,59 ± 31,72 | <0,01* |
| Glucemia 120 min (mg/dL) | 125,75 ± 24,01 | 184 ± 27,56 | <0,01* |
| Glucemia 180 min (mg/dL) | 106,75 ± 22,14 | 145,82 ± 34,4 | <0,01* |
| AUC glucosa | 22883,8 ± 3051,6 | 30904,4 ± 3453,1 | <0,01* |
| Tiempo al pico de glucosa (min) | 59,20 ± 33,80 | 77,65 ± 28,18 | 0,040* |
| Glucemia pico (mg/dL) | 154,36 ± 24,34 | 208,23 ± 31,26 | <0,01* |
| Δ0-30 de glucosa (%) | 62,98 ± 21,17 | 86,83 ± 20,97 | <0,01* |
| Insulina 30 min (μU/mL) | 70,32 ± 50,08 | 64,35 ± 49,98 | 0,658 |
| Insulina 60 min (μU/mL) | 95,36 ± 66,00 | 124,13 ± 82,08 | 0,112 |
| AUC insulina | 3250,42 ± 2396,76 | 4045,31 ± 2772 | 0,506 |
| Tiempo al pico de insulina (min) | 53,01 ± 12,77 | 60,00 ± ,00 | <0,01* |
| Insulina pico (μU/mL) | 97,80 ± 65,39 | 124,12 ± 82,07 | 0,244 |
| Δ0-30 de insulina (%) | 668,90 ± 409,06 | 434,06 ± 2225,88 | <0,01* |
| GT peak | 0,65 ± 0,43 | 0,19 ± 0,07 | <0,01* |
| IGI | 1,12 ± 0,78 | 0,71 ± 0,61 | 0,025* |
| ISI | 5,49 ± 2,8 | 4,31 ± 2,52 | 0,115 |
| DI_ISI | 5,04 ± 2,64 | 2,19 ± 1,06 | <0,01* |
| HIRI | 40,53 ± 13,13 | 41,87 ± 14,72 | 0,712 |
| MISI | -0,006284 ± 0,0046 | -0,008531 ± 0,0085 | 0,325 |
| GLP-1 30 min (pg/mL) | 26,75 ± 36,42 | 39,95 ± 33,28 | 0,272 |
| GLP-1 60 min (pg/mL) | 15,54 ± 12,53 | 32,60 ± 31,65 | <0,01* |
| AUC de GLP-1 | 1186,80 ± 1177,31 | 1822,63 ± 1204,87 | 0,112 |
| Tiempo al pico de GLP-1(min) | 44,12 ± 15,15 | 46,36 ± 15,67 | 0,659 |
| GLP-1 pico (pg/mL) | 30,26 ± 34,41 | 49,70 ± 38,79 | 0,059 |
| Δ0-30 GLP-1 (%) | 801,78 ± 728,38 | 935,52 ± 756 | 0,019 |
| GIP 30 min (pg/mL) | 134 ± 79,76 | 182,09 ± 100,12 | 0,088 |
| GIP 60 min (pg/mL) | 118,65 ± 76,81 | 151,29 ± 71,33 | 0,201 |
| Tiempo al pico de GIP (min) | 42,94 ± 15 | 40,90 ± 15,13 | 0,686 |
| AUC GIP | 6177,63 ± 3479,50 | 8128,50 ± 3729,90 | 0,102 |
| GIP pico (pg/mL) | 148,50 ± 83,44 | 197,90 ± 96,27 | 0,088 |
| Δ0-30 GIP (%) | 801,78 ± 728,38 | 935,52 ± 756 | 0,585 |

Figura 4. Respuesta de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP tras SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.



Glucemia media (mg/dL) en los tiempos basal, 30, 60, 120 y 180 min post-sobrecarga; insulinemia media (μ U/mL), GLP-1 promedio (pg/mL), GIP promedio (pg/mL) en los tiempos basal, 30 y 60 min post-sobrecarga en gestantes normotolerantes y con DMG.

Tras SOG, evaluamos al igual que a nivel basal las correlaciones existentes entre la concentración máxima o pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP mediante rho de Pearson para evaluar la asociación entre variables (Tabla 15) (Figura 5).

Se obtiene que existe asociación positiva entre la glucemia y la insulina pico, con un nivel de significación inferior a 0,01, rho de Pearson. También se observa correlación positiva con la concentración máxima de GLP-1 y GIP, con una p de 0,037 e inferior a 0,01 respectivamente.

En relación a la concentración máxima de insulina, se observa que existe asociación positiva con la glucemia pico y la concentración máxima de GIP, con una p inferior a 0,01 y 0,023 respectivamente.

Con respecto al GLP-1, se obtiene que a mayor concentración de incretina mayor es la concentración de glucemia en el pico, con una p igual a 0,037. No se observa correlación con la insulina pico y se obtiene una $p=0,098$ en el caso del GIP.

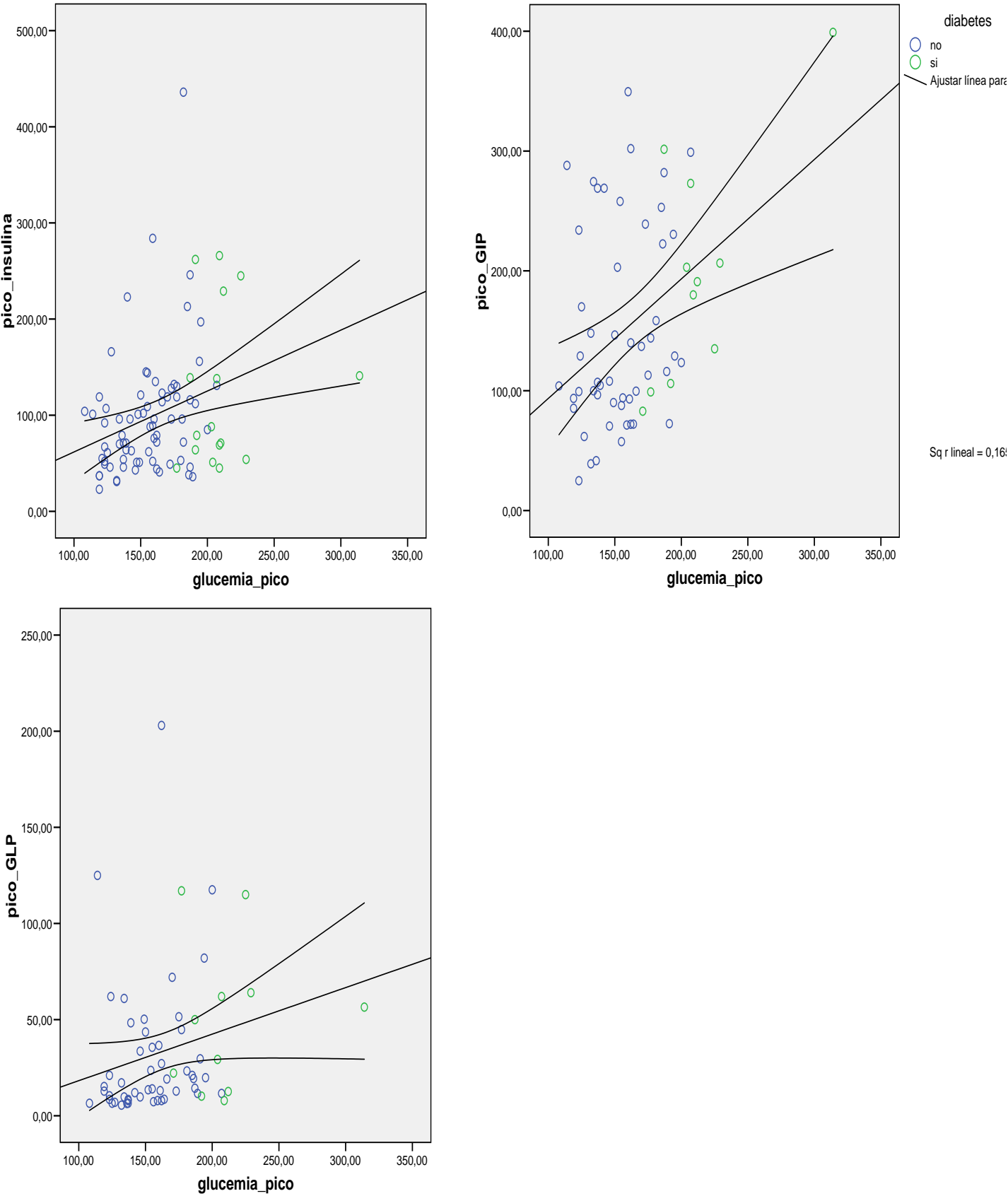
En cuanto al GIP, se observa que existe asociación positiva con la concentración pico de glucosa e insulina, con una $p<0,01$ y $p=0,023$ respectivamente.

Tabla 15. Correlación entre la concentración máxima de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP tras SOG 100 gramos.

| | Glucosa | Insulina | GLP-1 | GIP |
|----------|---------|----------|---------|---------|
| Glucosa | - | 0,47** | 0,232** | 0,408** |
| Insulina | 0,47** | - | 0,083 | 0,258* |
| GLP-1 | 0,232* | 0,083 | - | 0,169 |
| GIP | 0,408** | 0,258* | 0,169 | - |

** Nivel de significación inferior a 0,01, * Nivel de significación inferior a 0,05. Test estadístico rho de Pearson.

Figura 5. Correlación entre glucosa, insulina, GLP-1 y GIP pico en gestantes.



4.2.3. Variables relacionadas con la realización de la prueba

En la Tabla 16 se presentan los resultados obtenidos en la encuesta previa a la SOG como el tanto por ciento de gestantes normotolerantes y gestantes con DMG que han cumplido las recomendaciones previas.

Se observa que el 30% (5) de las gestantes con DMG no ha seguido las recomendaciones de toma del preparado en tiempo inferior a 10 min frente a un 11 % de las gestantes normotolerantes ($p=0,060$). Aunque no llega a ser significativo podría tener relevancia con el mayor tiempo al pico de glucemia. Para evaluarlo se compararon las variables respecto a la SOG entre las pacientes que habían tomado el preparado de forma adecuada o en un tiempo superior a 10 min, no encontrando ninguna diferencia significativa.

Tabla 16. Resultados obtenidos en la encuesta de preparación previa y del estado general de las gestantes normotolerantes y con DMG.

| Variable | NTG (%) | DMG (%) | Chi ² |
|--|---------|---------|------------------|
| Horas de sueño (>8 h) | 50,7 | 52,9 | 0,54 |
| Deporte (Si) | 42,7 | 64,7 | 0,084 |
| Dieta(recomendada) | 18,7 | 17,6 | 0,615 |
| Ayuno 8-12 h | 88 | 94,1 | 0,411 |
| Toma correcta del preparado | 89,3 | 70,6 | 0,06 |
| Malestar y/o mareo | 54,7 | 58,8 | 0,486 |
| Reposo durante la prueba | 94,7 | 94,1 | 0,649 |
| Información clara respecto a la prueba | 98,7 | 100 | 0,60 |

NTG: Normotolerante, DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

4.2.4. Variables perinatales

4.2.4.1. Variables relacionadas con la madre

Se obtiene que la edad gestacional en el momento del parto fue de $38,91 \pm 1,55$ semanas en gestantes normotolerantes y $38,59 \pm 0,87$ en DMG ($p=0,406$, t de Student).

Aunque la necesidad de parto por cesárea fue superior en gestantes con DMG (18,3% normotolerantes vs 23,5% DMG), la diferencia no fue significativa ($p=0,624$, χ^2).

En relación a la SOG 75 gramos de control postparto, una de las 12 gestantes que acudió a la SOG desarrolló DM2 en el postparto.

4.2.4.2. Variables relacionadas con el recién nacido.

Ninguna de las 17 pacientes con DMG tuvo un recién nacido grande para su edad gestacional ($p=0,024$, χ^2). No observamos diferencias en el resto de variables evaluadas en el recién nacido, exceptuando el peso corregido por edad gestacional y sexo, ligeramente inferior en gestantes con DMG. No hubo diferencia en el tanto por ciento de recién nacidos que tuvieran que ser atendidos en cuidados intensivos.

Tabla 17. Evaluación de variables relacionadas con el recién nacido en gestantes normotolerantes y con DMG.

| Variable | N | Normotolerante | DMG | p |
|---|----------|-----------------------|----------------|----------|
| pH | 71 | 7,28 ± 0,08 | 7,28 ± 0,08 | 0,83 |
| Peso (g) | 84 | 3151,04 ± 517,45 | 3033,24±403,74 | 0,386 |
| Peso corregido por edad gestacional y sexo (MoM) | 84 | 0,99 ± 0,13 | 0,95 ± 0,14 | 0,31 |
| Grande para edad gestacional (%) | 85 | 7,40% | 0% | 0,024 |
| Sexo (Varón) (%) | 86 | 46,4 | 58,8 | 0,318 |
| Ingreso en UCI (%) | 87 | 17,1 | 17,6 | 0,603 |

4.3. Evaluación de la forma de la curva en gestantes normotolerantes.

Para evaluar la forma de la curva se han clasificado a las gestantes normotolerantes atendido a la parte inicial y final de la curva.

Según la parte inicial de la curva se clasifican en dos tipos de patrones de respuesta. Se define como patrón creciente aquel en el que la glucemia a los 60 min es superior a los 30 min y decreciente cuando la glucemia a los 60 min es inferior a los 30 min (Figura 1).

Atendiendo a la parte final de la curva, se define como patrón normal cuando la glucemia a los 60 min es superior a los 120 min; retardado cuando la glucemia a los 60 min es inferior a los 120 min e invertido cuando la glucemia a los 180 min es superior a los 120 min.

4.3.1. Parte inicial de la curva. Patrón creciente y decreciente.

Siguiendo la línea de investigación de Zhou et al. (96), se evalúa la respuesta de glucosa, insulina e incretinas atendiendo a los tiempos 30 y 60 min. Se presentan los resultados obtenidos en gestantes normotolerantes.

Se han excluido inicialmente a las gestantes con DMG ya que el 100% de las mismas desarrolla un patrón de respuesta creciente.

Se obtiene que el 54,7% de las gestantes normotolerantes presenta un patrón de respuesta creciente frente al 45,3% que desarrolla un pico de glucemia temprano a los 30 min y patrón decreciente.

4.3.1.1. Datos antropométricos y analíticos.

No se observaron diferencias en las características antropométricas o variables del primer trimestre. En la evaluación de antecedentes personales y familiares se obtiene que tienen similar edad gestacional en el momento

de la SOG, BMI y edad, sin diferencias en el screening de aneuploidías ni en antecedentes personales de enfermedad.

Con respecto a los antecedentes personales de DMG (APDMG), se obtiene una mayor frecuencia en gestantes con patrón creciente. De las 75 pacientes normotolerantes, se obtiene que un 9,3% (7) posee APDMG y 6 de las mismas corresponden a un patrón de respuesta creciente.

Con respecto a las magnitudes bioquímicas basales, se obtiene que la concentración basal de insulina ($9,47 \pm 5,45$, $9,97 \pm 4,71$) así como los índices HOMA-IR ($1,94 \pm 1,35$, $2,16 \pm 1,07$) y QUICKI ($0,35 \pm 0,03$, $0,35 \pm 0,03$) fueron similares entre gestantes con patrón creciente y decreciente.

Se observa una mayor concentración de colesterol total ($263,76 \pm 46,62$) y HDL ($74,29 \pm 13,78$) en gestantes con patrón creciente respecto al patrón decreciente (Colesterol total = $245,09 \pm 49,62$ y Colesterol HDL = $69,09 \pm 12,97$), con una p de 0,098 y 0,099 respectivamente.

4.3.1.2. Resultados obtenidos en la SOG 100 gramos.

La respuesta a la SOG fue distinta. Al evaluar el tiempo en el cual se produce el pico máximo se obtiene diferencia significativa en el pico de glucosa, insulina y GIP y una p cercana a la significación en el GLP-1 de 0,058 en gestantes normotolerantes (Tabla 18).

Tabla 18. Distribución de los picos de glucosa, insulina e incretinas en la SOG 100 gramos atendiendo al patrón de respuesta creciente y decreciente en gestantes normotolerantes (%).

| Momento pico (min) | | Creciente (%) | Decreciente (%) | Chi² |
|---------------------------|------|----------------------|------------------------|------------------------|
| Glucosa | 30 | 0 | 82,2 | <0,01 |
| | 60 | 78,05 | 0 | |
| | ≥120 | 22 | 11,8 | |
| Insulina | 30 | 5 | 45,5 | <0,01 |
| | 60 | 95 | 54,5 | |
| GLP-1 | 30 | 40,7 | 66,7 | 0,058 |
| | 60 | 59,3 | 33,3 | |
| GIP | 30 | 40,7 | 75 | 0,014 |
| | 60 | 59,3 | 25 | |

Se obtiene que el 22% de gestantes con patrón creciente y el 11,8% de gestantes con patrón decreciente, producen un pico de glucemia en un tiempo superior a 120 min.

En el 95 % de gestantes con patrón creciente se produce un pico de insulina a los 60 min, mientras que en el patrón decreciente se obtiene una distribución similar entre los 30 y 60 min.

En el GLP-1 se observa que las gestantes con patrón decreciente producen un pico temprano a los 30 min y a los 60 min en el patrón creciente.

En el GIP se obtiene la misma distribución de picos que en el GLP-1 con mayor frecuencia de pico 30 min en gestantes con patrón decreciente y a los 60 min en el patrón creciente (p=0,014).

Tras SOG, se obtiene una respuesta distinta entre patrones (Tabla 19), con una mayor concentración plasmática de glucosa en patrones decrecientes a los 30 min (p= 0,066). A partir de los 60 min se obtienen

mayores concentraciones de glucosa en todos los tiempos y mayor glucemia pico en el patrón creciente.

Las gestantes con patrón creciente se caracterizan por mayor AUC de glucosa frente a menor AUC de insulina.

Las gestantes con patrón decreciente se caracterizan por una menor AUC de glucosa frente a una mayor AUC de insulina.

Se obtiene una mayor secreción de insulina a los 30 min e incremento 0-30 min en gestantes con patrón decreciente ($p<0,01$).

En cuanto a la tolerancia a la glucosa, se obtiene un mayor valor de GT peak en el patrón decreciente ($p<0,001$).

El índice insulinogénico IGI desvela que existe diferencia en la secreción de insulina entre ambos grupos ($p=0,025$), siendo superior en gestantes con patrón decreciente.

No se observa diferencia en el índice de disponibilidad ISI, sin embargo, se obtiene un valor de HIRI en el patrón decreciente ($p=0,03$).

El índice de disponibilidad DI-ISI muestra mayor eficiencia de la función de células β en el patrón decreciente ($p<0,01$).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las incretinas. Sin embargo, cabe destacar que las gestantes con patrón decreciente se produce una mayor secreción de GLP-1 a los 30 min ($p=0,18$) con posterior reducción de niveles en más del 50% a los 60 min ($p=0,077$).

En el GIP la respuesta es inversa a la observada en el GLP-1. En este caso son las gestantes con patrón creciente en las que se obtiene una mayor respuesta y concentración.

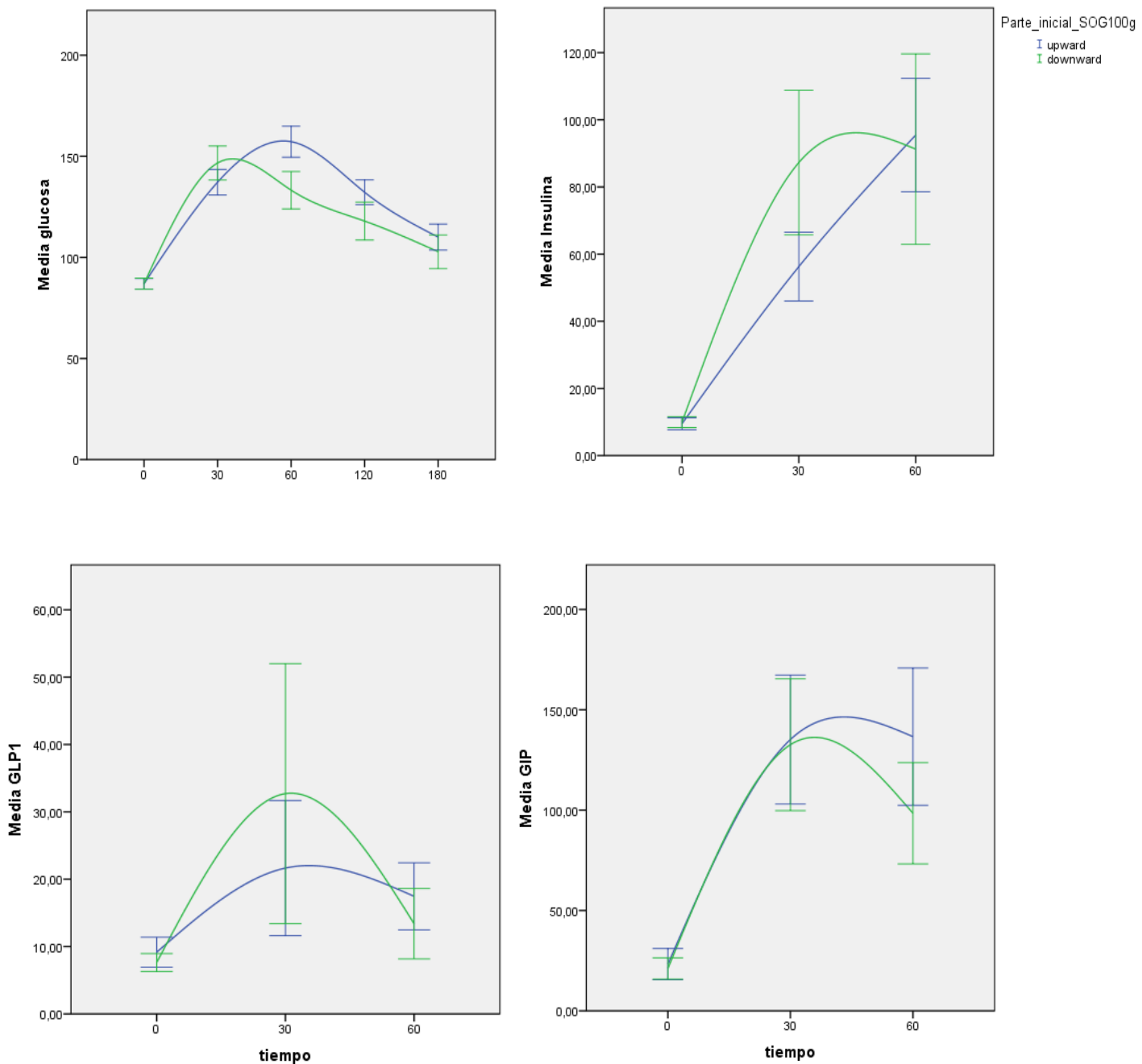
Se obtiene diferencia significativa en la concentración de GIP a la hora ($p<0,01$).

Tabla 19. Resultados promedio obtenidos tras la SOG 100 gramos en gestantes normotolerantes con patrón de respuesta creciente y decreciente.

| Variable | N | Creciente | Decreciente | t de Student |
|--------------------------|-------|-------------------|-------------------|--------------|
| Glucemia 30 min (mg/dL) | 41/34 | 137,20 ± 28,08 | 146,71 ± 24,05 | 0,066 |
| Glucemia 60 min (mg/dL) | 41/34 | 157,24 ± 24,39 | 133,26 ± 26,53 | <0,01* |
| Glucemia 120 min (mg/dL) | 41/34 | 132,22 ± 19,47 | 117,94 ± 26,81 | <0,01* |
| Glucemia 180 min (mg/dL) | 41/34 | 110,02 ± 20,41 | 102,79 ± 23,79 | 0,167 |
| AUC glucosa | 41/34 | 23730 ± 2455,60 | 21863,38 ± 407,32 | 0,01* |
| Tp de glucosa (min) | 41/34 | 74,63 ± 29,33 | 40,59 ± 29,43 | <0,01* |
| Glucemia pico (mg/dL) | 41/34 | 159,93 ± 22,68 | 147,65 ± 24,92 | 0,029* |
| Δ0-30 de glucosa (%) | 41/34 | 58,21 ± 21,61 | 68,73 ± 23,99 | 0,05* |
| Insulina 30 min (μU/mL) | 41/34 | 56,27 ± 32,43 | 87,26 ± 61,71 | <0,01* |
| Insulina 60 min (μU/mL) | 56/33 | 95,45 ± 52,78 | 91,27 ± 79,98 | 0,79 |
| AUC insulina | 55/33 | 3165,38 ± 1611,70 | 4092,73 ± 3029,94 | 0,1 |
| Tp de insulina (min) | 40/33 | 58,50 ± 6,62 | 46,36 ± 15,17 | <0,01* |
| Insulina pico (μU/mL) | 39/33 | 96,20 ± 52,45 | 99,76 ± 79,13 | 0,819 |
| Δ0-30 de insulina (%) | 40/33 | 557,29 ± 388,45 | 793,66 ± 400,57 | 0,01* |
| GT peak | 40/33 | 0,53 ± 0,30 | 0,79 ± 0,52 | 0,01* |
| IGI | 38/34 | 0,90 ± 0,48 | 1,37 ± 0,98 | 0,01* |
| ISI | 41/34 | 5,66 ± 2,78 | 5,31 ± 2,85 | 0,6 |
| DI_ISI | 38/34 | 4,35 ± 2,06 | 5,80 ± 3,02 | 0,02* |
| HIRI | 38/34 | 36,83 ± 10,64 | 44,67 ± 14,48 | 0,01* |
| MISI | 38/34 | -0,00651 ± 0,005 | -0,00597 ± 0,004 | 0,63 |
| GLP-1 30 min (pg/mL) | 40/30 | 21,65 ± 25,85 | 32,70 ± 45,70 | 0,28 |
| GLP-1 60 min (pg/mL) | 41/34 | 17,46 ± 12,59 | 13,39 ± 12,38 | 0,251 |
| AUC de GLP-1 | 28/24 | 1085,63 ± 940,36 | 1296,41 ± 1402,73 | 0,53 |
| Tp de GLP-1 (min) | 27/24 | 47,78 ± 15,02 | 40 ± 14,45 | 0,066 |
| GLP-1 pico (pg/mL) | 27/24 | 26,72 ± 25,77 | 34,25 ± 45,83 | 0,46 |
| Δ0-30 GLP-1 (%) | 27/24 | 249,26 ± 217,27 | 497,94 ± 867,54 | 0,15 |
| GIP 30 min (pg/mL) | 28/24 | 135,20 ± 82,76 | 132,61 ± 77,87 | 0,9 |
| GIP 60 min (pg/mL) | 24/24 | 136,61 ± 86,43 | 98,45 ± 59,79 | 0,076 |
| AUC GIP | 26/24 | 6552,46 ± 3788,52 | 5771,56 ± 3140,26 | 0,43 |
| Tp de GIP (min) | 27/24 | 47,78 ± 15,02 | 37,50 ± 13,27 | 0,013* |
| GIP pico (pg/mL) | 27/24 | 866,52 ± 893,92 | 728,96 ± 489,46 | 0,44 |
| Δ0-30 GIP (%) | 26/24 | 137,20 ± 28,08 | 146,71 ± 24,05 | 0,5 |

En la Figura 6 se presentan gráficamente los patrones promedio de las pacientes normotolerantes según la respuesta inicial de la curva.

Figura 6. Patrones de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes con patrón creciente vs decreciente en gestantes normotolerantes.



Glucemia media \pm DS (mg/dL) en los tiempos basal y 30, 60, 120 y 180 min, insulina media \pm DS (μ U/mL), GLP-1 promedio \pm DS (pg/mL), GIP promedio \pm DS (pg/mL) en los tiempos basal, 30 y 60 min post-sobrecarga en gestantes normotolerantes con patrón creciente vs decreciente

4.3.1.3. Variables perinatales.

En relación a variables relacionadas con la madre se obtiene una edad gestacional al parto promedio de $39,02 \pm 1,44$ semanas en el patrón creciente y $38,77 \pm 1,68$ semanas en el patrón decreciente, sin diferencia entre ambos grupos.

Respecto al tipo de parto, 13 de las gestantes tuvieron un parto por cesárea. Aun no obteniendo diferencia significativa, es llamativa una mayor frecuencia de parto por cesárea en el patrón creciente que en el patrón decreciente (9 vs. 4) ($p=0,23$, Chi2).

En cuanto a variables relacionadas con la el recién nacido, se observa un mayor peso ajustado por edad gestacional y sexo (MoM) en gestantes con patrón creciente ($p=0,14$) con un valor de $1,01 \pm 0,12$ frente a $0,96 \pm 0,13$ en el decreciente, que no llega a ser significativo.

4.3.2. Parte final de la curva. Patrón retardado, normal e invertido.

De forma similar al análisis de la parte inicial de la curva, se excluyen inicialmente a las gestantes con DMG, para valorar la influencia de la forma en gestantes normotolerantes sobre las variables de respuesta a la SOG.

Se incluyen a 75 gestantes normotolerantes clasificadas como patrón de respuesta normal, retardado e invertido. Se obtiene que el patrón más frecuente es el normal (70,7%).

Tabla 20. Frecuencia de patrones en gestantes normotolerantes.

| Tipo de patrón | N | % |
|----------------|----|------|
| Retardado | 13 | 17,3 |
| Normal | 53 | 70,7 |
| Invertido | 9 | 12 |

4.3.2.1. Datos antropométricos y analíticos basales.

No observamos diferencias en la preparación previa a la SOG ni en el estado general de las pacientes durante la prueba. Sin embargo, al evaluar la variable irritación y molestias gastrointestinales durante el embarazo, observamos que existía una prevalencia del 43,3% en gestantes con patrón normal y un 23% en gestantes con patrón retardado. Sólo una de las gestantes con patrón invertido afirma tener molestias con una $p=0,099$, χ^2 , aunque no llega a ser significativa.

En cuanto a datos antropométricos y de seguimiento del primer trimestre de gestación, no observamos diferencia entre grupos (Tabla 21).

En relación a los resultados obtenidos en la encuesta de preparación previa y del estado general durante la prueba, no observamos diferencias entre gestantes (Tabla 22).

Tabla 21. Datos antropométricos, y del primer trimestre en gestantes con patrón retardado normal e invertido.

| | Retardado | Normal | Invertido | Anov a |
|--|------------------|----------------|------------------|-------------------|
| Edad (años) | 33,31 ± 5,36 | 33,92 ± 5,09 | 35,56 ± 1,88 | 0,556 |
| BMI (kg/m²) | 26,53 ± 3,73 | 27,26 ± 4,56 | 26,87 ± 4,15 | 0,851 |
| Edad gestacional (semanas) | 26,15 ± 1,77 | 25,43 ± 3,60 | 25,33 ± 5,17 | 0,797 |
| PAPP-A (MoM) | 1,30 ± 1,32 | 1,06 ± 0,64 | 1,08 ± 0,37 | 0,660 |
| βHCG libre (MoM) | 0,90 ± 0,83 | 1,11 ± 1,29 | 0,86 ± 0,44 | 0,783 |
| O 'Sullivan 0 min (mg/dL) | 80,67 ± 11,55 | 84,02 ± 9,34 | 85,63 ± 7,56 | 0,457 |
| O 'Sullivan 60 min (mg/dL) | 154,25 ± 19,73 | 152,96 ± 16,73 | 161,25 ± 25,34 | 0,494 |
| Glucemia primer trimestre (mg/dL) | 86,01 ± 7,73 | 87,31 ± 7,71 | 87,11 ± 5,39 | 0,904 |
| Glucemia en el embarazo (mg/dL) | 82,06 ± 8,89 | 85,06 ± 7,16 | 87,37 ± 6,69 | 0,240 |

Tabla 22. Resultados obtenidos en la encuesta de preparación previa y del estado general durante la prueba.

| Variable | Retardado | Normal | Invertido | Chi2 |
|---|------------------|---------------|------------------|-------------|
| Horas de sueño (>8 h) | 30,8% | 58,5% | 33,3% | 0,109 |
| Deporte (Si) | 53,80% | 37,70% | 55,60% | 0,406 |
| Dieta (recomendada) | 7,70% | 20,80% | 22,20% | 0,533 |
| Ayuno 8-12 h | 92,30% | 86,80% | 88,90% | 0,857 |
| Toma correcta del preparado | 84,6% | 90,6% | 88,9% | 0,823 |
| Malestar y/o mareo | 38,5% | 60,4% | 44,4% | 0,293 |
| Reposo durante la prueba | 100,0% | 92,5% | 100,0% | 0,416 |
| Ingesta de bebidas | 23,1% | 9,4% | 22,2% | 0,304 |
| Información clara respecto a la prueba | 100,0% | 98,1% | 100,0% | 0,810 |

En relación a las magnitudes bioquímicas basales no observamos diferencias estadísticas entre gestantes normotolerantes atendiendo a la parte final de la curva (Tabla 23).

No obstante, cabe destacar que en gestantes con patrón retardado partimos de menores concentraciones de glucosa e insulina basal y con el menor valor del índice de resistencia HOMA-IR en contraposición al patrón invertido, que se caracteriza por mayores concentraciones de glucosa e insulina basal y el mayor valor del índice HOMA-IR.

Tabla 23. Resultados basales promedio obtenidos en gestantes con patrón de respuesta retardado, normal e invertido.

| Variable | Retardado | Normal | Invertido | p |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Glucosa (mg/dL) | 82,92 ± 9,68 | 7,79 ± 7,67 | 88 ± 7,07 | 0,139 |
| HbA1c (%) | 5,07 ± 0,30 | 4,98 ± 0,33 | 5,01 ± 0,31 | 0,27 |
| Insulina (μU/mL) | 8,67 ± 5,02 | 9,88 ± 5,25 | 10,11 ± 4,54 | 0,739 |
| HOMA-IR | 1,63 ± 1,03 | 2,12 ± 1,31 | 2,17 ± 0,94 | 0,411 |
| QUICKI | 0,36 ± 0,03 | 0,35 ± 0,03 | 0,35 ± 0,02 | 0,52 |
| Colesterol total (mg/dL) | 249,38 ± 41,07 | 260,47 ± 44,83 | 233,33 ± 73,92 | 0,271 |
| Colesterol HDL(mg/dL) | 72,62 ± 10,11 | 71,62 ± 14,15 | 72,78 ± 15,82 | 0,955 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 147,77 ± 37,43 | 159,62 ± 37,35 | 152,11 ± 40,21 | 0,559 |
| Triglicéridos(mg/dL) | 177 ± 44,53 | 168,94 ± 54,37 | 169,78 ± 67,89 | 0,892 |
| Proteínas totales (mg/dL) | 6,33 ± 0,35 | 6,42 ± 0,34 | 6,36 ± 0,36 | 0,622 |
| Calcio (U/L) | 8,95 ± 0,23 | 8,91 ± 0,87 | 8,99 ± 0,49 | 0,957 |
| ASAT (U/L) | 20,54 ± 6,01 | 21,08 ± 6,94 | 19 ± 4,21 | 0,675 |
| ALAT (U/L) | 15,23 ± 8,20 | 17,89 ± 10,05 | 17,44 ± 6,07 | 0,663 |
| GGT (U/L) | 12,38 ± 4,05 | 14,19 ± 14,39 | 10,56 ± 4,30 | 0,681 |
| Fosfatasa Alcalina (U/L) | 94,38 ± 31,40 | 81,39 ± 30,26 | 91,88 ± 28,59 | 0,306 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,65 ± 0,08 | 0,68 ± 0,09 | 0,68 ± 0,08 | 0,612 |
| Bilirrubina Total (mg/dL) | 0,36 ± 0,11 | 0,33 ± 0,11 | 0,36 ± 0,17 | 0,605 |
| Leucocitos (*10 ³ /μL) | 8,45 ± 1,79 | 8,60 ± 2,53 | 8,66 ± 2,19 | 0,942 |
| Hematíes (*10 ⁶ /μL) | 3,78 ± 0,28 | 3,72 ± 0,23 | 3,75 ± 0,33 | 0,738 |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,75 ± 0,85 | 11,58 ± 0,92 | 11,17 ± 0,57 | 0,306 |
| Plaquetas (*10 ³ /μL) | 246 ± 48,98 | 240 ± 74,09 | 228,11 ± 33,33 | 0,825 |
| TSH (μUI/mL) | 2,31 ± 0,78 | 2,70 ± 1,33 | 2,10 ± 0,70 | 0,271 |
| GH (ng/mL) | 0,38 ± 0,45 | 0,74 ± 1,25 | 1,15 ± 2,25 | 0,405 |
| Cortisol (μg/dL) | 25,07 ± 4,71 | 25,74 ± 5,69 | 21,92 ± 5,32 | 0,163 |
| GLP-1 (pg/mL) | 10,77 ± 8,15 | 7,72 ± 3,51 | 9,61 ± 3,26 | 0,182 |
| GIP (pg/mL) | 18,90 ± 10,01 | 23,38 ± 18,6 | 19,98 ± 9,61 | 0,738 |

4.3.2.2. Resultados obtenidos en la SOG 100 gramos.

Al evaluar la frecuencia del momento en el cual se produce el pico máximo de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes normotolerantes y atendiendo a la parte final de la curva (Tabla 24), obtenemos que en gestantes con patrón invertido, parece que el pico de insulina se produce más rápido (33,3%) en comparación a gestantes con patrón retardado y normal, en el cual se produce en un 25% y 21,2% respectivamente.

Además en gestantes con patrón invertido, también parece que el pico de GLP-1 y GIP se adelanta, aunque no obtenemos diferencias estadísticamente significativas en el momento pico de insulina e incretinas.

Tabla 24. Distribución del momento pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes con patrón de respuesta retardado, normal e invertido.

| Momento pico (min) | | Retardado (%) | Normal (%) | Invertido (%) | Chi ² |
|-----------------------|-------------|------------------|---------------|------------------|------------------|
| Glucosa | 30 | 0,0% | 43,4% | 77,8% | <0,01* |
| | 60 | 0,0% | 56,6% | 22,2% | |
| | ≥120 | 100,0% | 0,0% | 0,0% | |
| Insulina | 30 | 25,0% | 21,2% | 33,3% | 0,719 |
| | 60 | 75,0% | 78,8% | 66,7% | |
| GLP-1 | 30 | 44,4% | 54,1% | 60,0% | 0,827 |
| | 60 | 55,6% | 45,9% | 40,0% | |
| GIP | 30 | 44,4% | 56,8% | 80,0% | 0,437 |
| | 60 | 55,6% | 43,2% | 20,0% | |

En el comportamiento de patrones frente a la SOG , se obtienen diferencias significativas en todas las glucemias post-sobrecarga, siendo en gestantes con patrón invertido en las que se obtuvo la menor AUC de glucosa, pero sin obtener diferencia estadística (Tabla 25).

Con la variable incremento de glucemia 0-30 min, se observa que son las gestantes con patrón invertido las que producen una mayor respuesta inicial ($p=0,039$).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las variables que evalúan la respuesta de insulina. No obstante, en las gestantes con patrón invertido observamos que se alcanza la mayor concentración de insulina los 30 min y 60 min, mayor AUC de insulina, concentración en el pico y respuesta secretora 0-30 min a la situación de hiperglucemia.

Con respecto a la respuesta de insulina, se observa que la menor secreción se produce en el patrón retardado, con menores niveles de insulina en todos los tiempos y menor AUC. La respuesta inicial a la situación de hiperglucemia también fue inferior, obteniéndose el menor incremento 0-30 min. La concentración máxima también fue inferior.

La tolerancia a la SOG estimada por el índice GT peak nos muestra una tolerancia glucémica similar en gestantes normotolerantes atendiendo a la parte final de la curva.

La secreción de insulina estimada por el índice IGI fue similar entre grupos.

La sensibilidad a la acción de la insulina estimada por el índice ISI fue similar entre los grupos evaluados.

Se obtiene que la resistencia hepática y la sensibilidad muscular fue similar entre las gestantes. Observamos que son las gestantes con patrón retardado en las que se obtiene un menor valor de HIRI ($p=0,33$) a diferencia de gestantes con patrón invertido.

El índice de disposición DI-ISI muestra una eficiencia de la célula β pancreática parecida entre gestantes atendiendo a la parte final de la curva.

En cuanto a la respuesta de incretinas, se observa una menor secreción de GLP-1 a los 30 min en gestantes con patrón retardado a diferencia de las gestantes con patrón invertido. Aun no observándose diferencia significativa a los 30 min, se obtiene que a los 60 min son las gestantes con patrón invertido en las que se alcanza la mayor concentración plasmática de GLP-1 ($p=0,041$, Test de Anova).

Aun no obteniendo diferencias estadísticas, se observa que tras SOG, se produce una respuesta brillante de GIP en gestantes con patrón invertido.

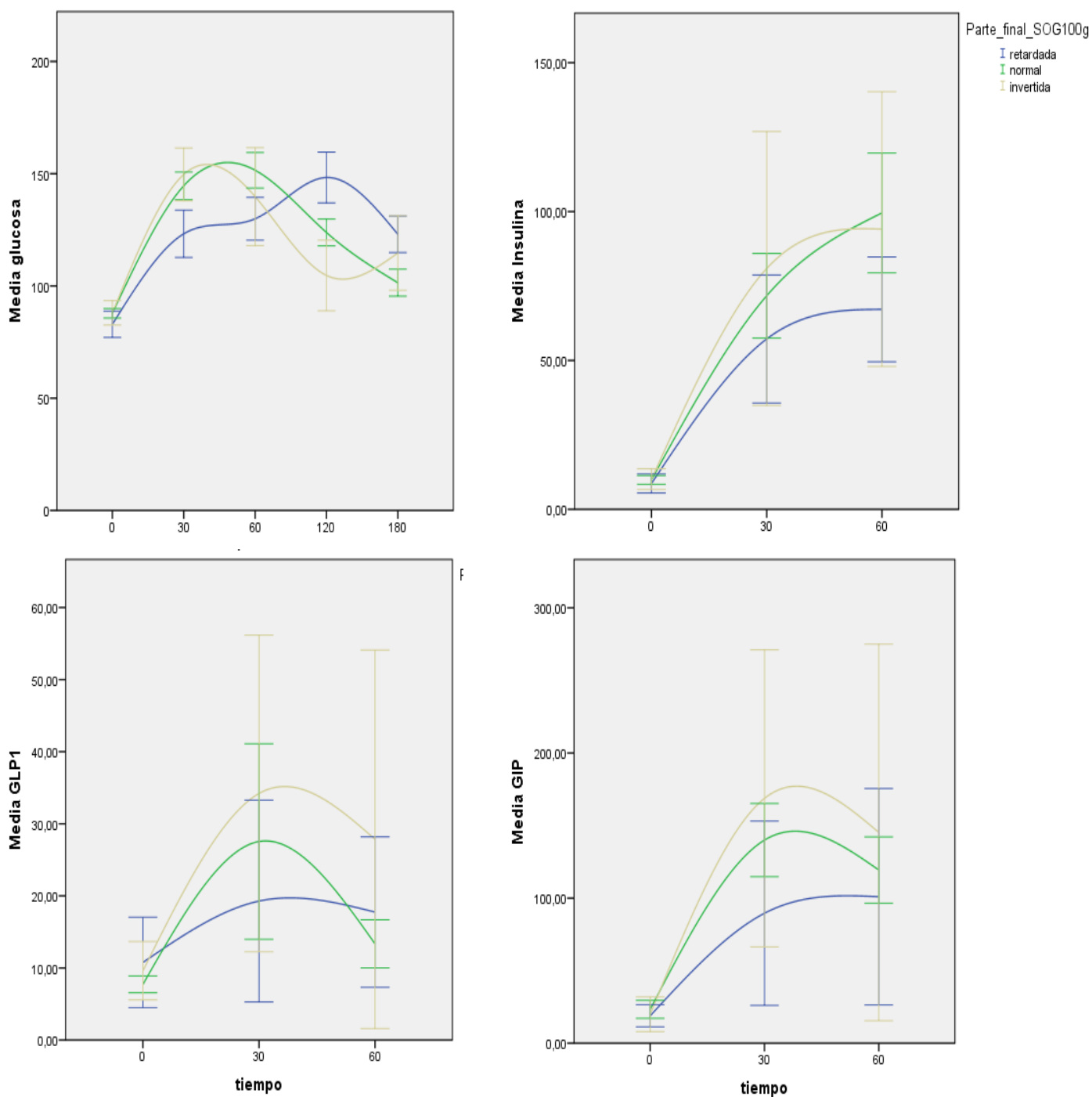
La concentración máxima de GIP fue superior en gestantes con patrón invertido, en contraposición a gestantes con patrón retardado, que producen el menor incremento de GIP en los primeros 30 min post-SOG.

En la figura 7 se presentan gráficamente las concentraciones promedio de glucosa, insulina e incretinas obtenidas en gestantes normotolerantes atendiendo a la parte final de la curva.

Tabla 25. Resultados promedio obtenidos tras SOG 100 gramos en gestantes con patrón de respuesta retardado, normal e invertido.

| | N | Retardado | Normal | Invertido | Test de Anova |
|---------------------------------|---------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Glucemia 30 min (mg/dL) | 13/53/9 | 123,23 ± 17,39 | 144,6 ± 22,34 | 149,67 ± 15,31 | <0,01* |
| Glucemia 60 min (mg/dL) | 13/53/9 | 129,92 ± 15,71 | 151,53 ± 28,75 | 139,78 ± 28,38 | 0,031* |
| Glucemia 120 min (mg/dL) | 13/53/9 | 148,31 ± 18,74 | 123,79 ± 21,62 | 104,67 ± 20,45 | <0,01* |
| Glucemia 180 min (mg/dL) | 13/53/9 | 123 ± 13,52 | 101,4 ± 21,872 | 114,67 ± 21,58 | <0,01* |
| AUC glucosa | 13/53/9 | 23375,77 ± 2027,59 | 22943,77 ± 3253,8 | 21820 ± 3076,01 | 0,49 |
| Glucemia pico (mg/dL) | 13/53/9 | 149 ± 18,16 | 156,38 ± 26,16 | 150,22 ± 21,16 | 0,541 |
| Δ0-30 de glucosa | 13/53/9 | 49 ± 15,92 | 64,91 ± 22,72 | 71,77 ± 28,32 | 0,039* |
| Insulina 30 min | 13/53/9 | 57,23 ± 35,61 | 71,74 ± 51,58 | 80,89 ± 59,86 | 0,52 |
| Insulina 60 min | 12/52/9 | 67,17 ± 27,74 | 99,56 ± 72,24 | 94,11 ± 60,03 | 0,313 |
| AUC insulina | 12/51/9 | 2647,5 ± 1150,56 | 3741,76 ± 2 | 3990 ± 2628,60 | 0,319 |
| Insulina pico (μU/mL) | 13/53/9 | 73,67 ± 26,72 | 102,46 ± 71,38 | 103,11 ± 63,11 | 0,381 |
| Δ0-30 de insulina | 12/51/9 | 588,04 ± 250,22 | 691,58 ± 455,69 | 648,28 ± 295,94 | 0,729 |
| GT peak | 13/53/9 | 0,67 ± 0,36 | 0,64 ± 0,46 | 0,67 ± 0,39 | 0,965 |
| IGI | 12/51/9 | 1,17 ± 0,62 | 1,1 ± 0,79 | 1,16 ± 0,99 | 0,954 |
| ISI | 12/51/9 | 6,48 ± 3,49 | 5,32 ± 2,64 | 5,14 ± 2,71 | 0,409 |
| DI_ISI | 12/51/9 | 5,9 ± 1,9 | 4,93 ± 2,89 | 4,48 ± 1,77 | 0,419 |
| HIRI | 12/51/9 | 35,6 ± 12,16 | 41,2 ± 13,011 | 43,27 ± 14,74 | 0,334 |
| MISI | 12/50/8 | -0,0073 ± 0,0058 | -0,0059 ± 0,0041 | -0,0072 ± 0,0061 | 0,539 |
| GLP-1 30 min (pg/mL) | 9/38/5 | 19,28 ± 18,21 | 27,54 ± 41,25 | 34,2 ± 17,68 | 0,746 |
| GLP-1 60 min (pg/mL) | 9/37/5 | 17,75 ± 13,56 | 13,34 ± 10,02 | 27,85 ± 21,15 | 0,041* |
| AUC de GLP-1 | 9/36/5 | 1006,08 ± 773,58 | 1176,27 ± 1311,06 | 1587,90 ± 683,12 | 0,694 |
| GLP-1 pico (pg/mL) | 9/37/5 | 23,82 ± 19,21 | 30,45 ± 41,12 | 40,52 ± 19,89 | 0,720 |
| Δ0-30 GLP-1 | 9/37/5 | 204,38 ± 170,76 | 405,12 ± 720,41 | 370,36 ± 169,38 | 0,694 |
| GIP 30 min | 9/38/5 | 89,56 ± 82,63 | 139,96 ± 76,67 | 168,72 ± 82,39 | 0,138 |
| GIP 60 min | 9/37/5 | 100,96 ± 97,06 | 119,3 ± 68,63 | 145,28 ± 145,28 | 0,592 |
| AUC GIP | 9/36/5 | 4484,50 ± 4009,88 | 6411,63 ± 3314,79 | 7450,50 ± 3277,71 | 0,22 |
| GIP pico (pg/mL) | 9/37/5 | 111,03 ± 91,56 | 150,15 ± 77,47 | 203,72 ± 96,25 | 0,134 |
| Δ0-30 GIP | 9/37/5 | 447,9 ± 169,96 | 868,92 ± 814,02 | 941,93 ± 512,21 | 0,274 |

Figura 7. Respuesta a la SOG en gestantes con patrón retardado, normal e invertido.



Glucemia promedio \pm DS (mg/dL) en el tiempo basal, 30, 60, 120 y 180 min post-sobrecarga, insulina media \pm DS (μ U/mL), GLP-1 promedio \pm DS (pg/mL), GIP promedio \pm DS (pg/mL) en los tiempos basal, 30 y 60 min en gestantes con patrón retardado, normal e invertido.

Se evaluó el tiempo promedio en minutos en alcanzar el pico máximo de glucosa, insulina e incretinas en gestantes atendiendo a la parte final de la curva (Tabla 26). Se obtiene que son las gestantes con patrón invertido las que alcanzan un pico de glucosa más temprano, con diferencia significativa. El pico de insulina también fue más precoz al igual que el pico de GLP-1 y GIP, sin llegar a ser estadísticamente significativo.

Tabla 26. Resultados inter-grupo del tiempo promedio en minutos en el que se alcanza el pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP.

| | Retardado | Normal | Invertido | Anova |
|-----------------|------------------|---------------|------------------|--------------|
| Glucosa | 124,62 ± 16,64 | 46,98 ± 15,01 | 36,67 ± 13,23 | <0,01* |
| Insulina | 52,50 ± 13,57 | 53,65 ± 12,37 | 50 ± 15 | 0,727 |
| GLP-1 | 46,67 ± 15,81 | 43,78 ± 15,16 | 42 ± 16,43 | 0,836 |
| GIP | 46,67 ± 15,81 | 42,97 ± 15,07 | 36 ± 13,42 | 0,453 |
| N | 13 | 53 | 9 | |

Nivel de significación $p < 0,05^*$ calculado por el test de Anova para diferencias inter-grupo. Se emplea el Test de DMS como post-hoc. Se observa diferencia intergrupos en el tiempo hasta el pico de glucosa ($p < 0,01$).

4.3.2.3. Variables perinatales.

En relación a las variables relacionadas con la madre, no se obtuvieron diferencias significativas en el tipo de parto ni en la edad gestacional en el momento del parto. No obstante, se observa que la frecuencia de parto por cesárea fue superior en gestantes con patrón retardado (30,8%) (Tabla 27).

Tabla 27. Edad gestacional promedio en el momento del parto y tipo de parto en gestantes con patrón retardado, normal e invertido.

| | Retardado | Normal | Invertido | p |
|-----------------|------------------|---------------|------------------|----------|
| EG_parto | 39,25 ± 1,14 | 38,80 ± 1,65 | 39,13 ± 1,46 | 0,616 |
| Vaginal | 69,2% | 84,0% | 87,5% | 0,826 |
| Cesárea | 30,8% | 16,0% | 12,5% | |

En cuanto a las variables evaluadas en el recién nacido (Tabla 28), se obtiene una frecuencia similar de sexo del recién nacido ($p=0,423$, Chi2). Ninguna de las gestantes con patrón retardado tuvo un recién nacido grande para su edad gestacional. Se observa mayor incidencia en gestantes con patrón retardado ($p=0,096$, test de Anova)

Se observa un menor peso ajustado (MoM) en gestantes con patrón retardado ($p=0,238$, test de Anova) diferencia aunque no se obtiene diferencia estadísticamente significativa (Tabla 28).

Tabla 28. Variables evaluadas en los recién nacidos de gestantes con patrón retardado, normal e invertido.

| | Retardado | Normal | Invertido | test de Anova, Chi² |
|---|------------------|------------------|------------------|---------------------------------------|
| pH | 7,30 ± 0,06 | 7,28 ± 0,08 | 7,26 ± 0,07 | 0,623 |
| Peso (gr.) | 3066,25 ± 421,55 | 3137,45 ± 501,41 | 3358,13 ± 728,42 | 0,448 |
| Peso (MoM) | 0,93 ± 0,11 | 1 ± 0,13 | 1,04 ± 0,18 | 0,238 |
| Grande para edad gestacional (%) | 0 | 6,3 | 25 | 0,096 |
| Sexo (Varón) | 61,5% | 41,7% | 50,0% | 0,433 |
| Ingreso en UCI (%) | 30,8% | 12,2% | 25,0% | 0,238 |

4.4. Comparación de los grupos evaluados.

Se presenta la comparación de los grupos evaluados entre sí. Se incluyen:

- ❖ Gestantes normotolerantes vs DMG
- ❖ Gestantes con patrón creciente vs decreciente
- ❖ Gestantes con patrón retardado, normal e invertido

Al evaluar las diferencias entre gestantes normotolerantes y gestantes con DMG atendiendo a la parte inicial de la curva obtenemos que el 100% de las gestantes con DMG desarrolla un patrón de respuesta creciente ($p < 0,01$, χ^2).

Tabla 29. Frecuencia de patrones crecientes y decrecientes y DMG.

| | Creciente | Decreciente | Chi2 |
|-----------------------|-----------|-------------|-------|
| Normotolerante | 54,7% | 45,3% | <0,01 |
| DMG | 100,0% | 0,0% | |

Al analizar las magnitudes bioquímicas basales se obtiene que las gestantes con DMG tienen mayores concentraciones basales de enzima ALAT, con una concentración plasmática de $29,11 \pm 21,02$ (U/L) frente a $16,21 \pm 9,84$ (U/L) en gestantes normotolerantes con patrón creciente y $18,76 \pm 8,68$ (U/L) en gestantes normotolerantes con patrón decreciente ($p = 0,02$, test d Anova).

En el cortisol se obtiene que las gestantes con DMG tienen también mayores concentraciones basales ($29,21 \pm 6,38$ µg/dL) frente a $26 \pm 5,74$ µg/dL en gestantes n gestantes normotolerantes con patrón creciente y

24,15 \pm 5,24 μ g/dL en gestantes normotolerantes con patrón decreciente (p=0,014, test de Anova).

Tras SOG, se observa una respuesta distinta entre grupos (Tabla 30).

Se obtiene que las gestantes con DMG tienen mayor AUC de glucosa seguidas del patrón creciente en normotolerantes (p<0,01, test de Anova).

El tiempo hasta el pico de glucosa muestra que las gestantes con DMG son las que más tardan en alcanzar el pico de glucemia 77,65 \pm 28,18 min en contraposición a gestantes con patrón decreciente, las cuales producen el pico más temprano a los 40,59 \pm 29,43 min.

La pendiente de subida de glucemia en plasma (Δ 0-30 de glucosa) es mayor en gestantes con DMG y gestantes con patrón decreciente.

Con respecto a la respuesta de insulina, observamos que las gestantes con patrón decreciente son las que menos tardan en alcanzar la concentración máxima y las que responden con un mayor incremento inicial 0-30 min a la situación de hiperglucemia.

En cuanto a los índices derivados de la SOG, se obtiene que son las gestantes con patrón creciente en las que se obtiene la mayor tolerancia a la glucosa a través del valor del GT peak.

La resistencia hepática estimada por el índice HIRI fue mayor en gestantes normotolerantes con patrón decreciente y superior a gestantes con DMG.

La secreción de insulina estimada por el índice IGI muestra que las gestantes con patrón decreciente son las que secretan mayor cantidad de insulina en los primeros 30 min.

El índice de disposición DI-ISI muestra que son las gestantes con patrón decreciente las que presentan mejor funcionalidad de la célula β pancreática.

Tabla 30. Resultados obtenidos tras SOG 100 gramos en gestantes con DGM y gestantes normotolerantes con patrón creciente y decreciente.

| Variable | DMG | NTG creciente | NTG decreciente | Anova |
|--------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------|
| AUC glucosa | 30904,41 ± 3453,13 | 23730 ± 2455,60 | 21863,38 ± 3407,32 | <0,01 |
| Tp glucosa | 77,65 ± 28,18 | 74,63 ± 29,33 | 40,59 ± 29,43 | <0,01 |
| Δ0-30 de glucosa | 86,84 ± 20,97 | 58,21 ± 21,61 | 68,73 ± 23,99 | <0,01 |
| Tp insulina | 60 ± 0,0 | 58,50 ± 6,62 | 46,36 ± 15,17 | <0,01 |
| Δ0-30 de insulina | 434,07 ± 222,88 | 557,29 ± 388,45 | 793,66 ± 400,57 | <0,01 |
| GT peak | 0,19 ± 0,07 | 0,79 ± 0,52 | 0,53 ± 0,30 | <0,01 |
| HIRI | 41,87 ± 14,72 | 36,83 ± 10,64 | 44,67 ± 14,48 | 0,041 |
| IGI | 0,71 ± 0,61 | 0,90 ± 0,48 | 1,37 ± 0,98 | <0,01 |
| DI-ISI | 2,19 ± 1,06 | 4,35 ± 2,06 | 5,80 ± 3,02 | <0,01 |

DMG: diabetes mellitus gestacional; NTG: normotolerante; Tp: tiempo hasta el pico en min.

4.4.1. Patrón creciente y decreciente vs. patrón retardado, normal e invertido en gestantes normotolerantes.

Se observó asociación entre la parte inicial y final de la curva.

Las curvas invertidas tiene una primera parte de la curva decreciente en el 77,8% de las gestantes normotolerantes.

Las curvas con patrón retardado son con más frecuencia curvas crecientes (69,20%).

Tabla 31. Frecuencia de patrones crecientes y decrecientes en gestantes normotolerantes.

| | Retardado | Normal | Invertido | Chi ² |
|--------------------|-----------|--------|-----------|------------------|
| Creciente | 69,20% | 56,60% | 22,20% | 0,08 |
| Decreciente | 30,80% | 43,40% | 77,80% | |

Se evaluó separadamente la presencia de DMG y la parte final de la curva en gestantes normotolerantes. Dicha separación es debida a que nos centramos en evaluar patrones en gestantes normotolerantes y si la presencia de un determinado patrón en la parte final de la curva se correlaciona en mayor grado con una situación de pre-diabetes.

Se obtiene que en las 92 gestantes, el patrón más frecuente es el normal. Destacamos la frecuencia de DMG (18,48%) y la presencia de patrones anómalos en un 23,29% (Tabla 32).

Tabla 32. Distribución de patrones en gestantes atendiendo al diagnóstico de DMG y a la parte final de la curva.

| | | N | % | Chi ² |
|---------------|------------------|-------|-------|------------------|
| Patrón | DMG | 17,00 | 18,48 | p<0,01 |
| | Retardado | 13,00 | 14,13 | |
| | Normal | 53,00 | 57,61 | |
| | Invertido | 9,00 | 9,78 | |

Test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher como test de asociación entre variables cualitativas. Chi²<0,001 en la distribución de patrones.

Al comparar variables del primer trimestre de embarazo, se obtiene diferencia significativa en el test de O'Sullivan a la hora. Tras las gestantes con DMG, son las gestantes con patrón invertido en las que se obtiene mayor glucemia a la hora ($p<0,035$, DMS) con una concentración plasmática de $180,63 \pm 29,88$ mg/dL y $161,25 \pm 25,34$ mg/dL respectivamente. No observamos diferencias entre gestantes con DMG y gestantes normotolerantes atendiendo a la parte final de la curva en las variables antropométricas y de seguimiento del primer trimestre de embarazo.

No observamos diferencias en la preparación previa a la SOG ni en el estado general de las pacientes durante la prueba ($p>0,05$, Chi²). Sin

embargo, al evaluar la variable irritación y molestias gastrointestinales durante el embarazo, observamos que existía una prevalencia entre el 20-40% exceptuando a las gestantes con patrón invertido, en las cuales sólo una afirma tener molestias ($p=0,193$, χ^2).

En los parámetros bioquímicos basales se obtienen glucemias y HbA1c similares en los grupos.

Se obtiene diferencia significativa en la enzima hepática ALAT siendo menores en gestantes con patrón retardado ($15,23 \pm 8,20$ U/L), siendo 1,91 veces mayor en gestantes con DMG ($29,11 \pm 21,02$ U/L) ($p<0,01$, test de Anova).

Se obtiene diferencia significativa en la concentración de cortisol basal. Es en gestantes con patrón invertido en las que se obtiene menor concentración de partida ($21,92 \pm 5,32$ µg/dl) en contraposición a gestantes con DGM ($29,22 \pm 6,38$ µg/dl) ($p<0,018$, Anova).

No se obtuvieron diferencias en el resto de parámetros evaluados.

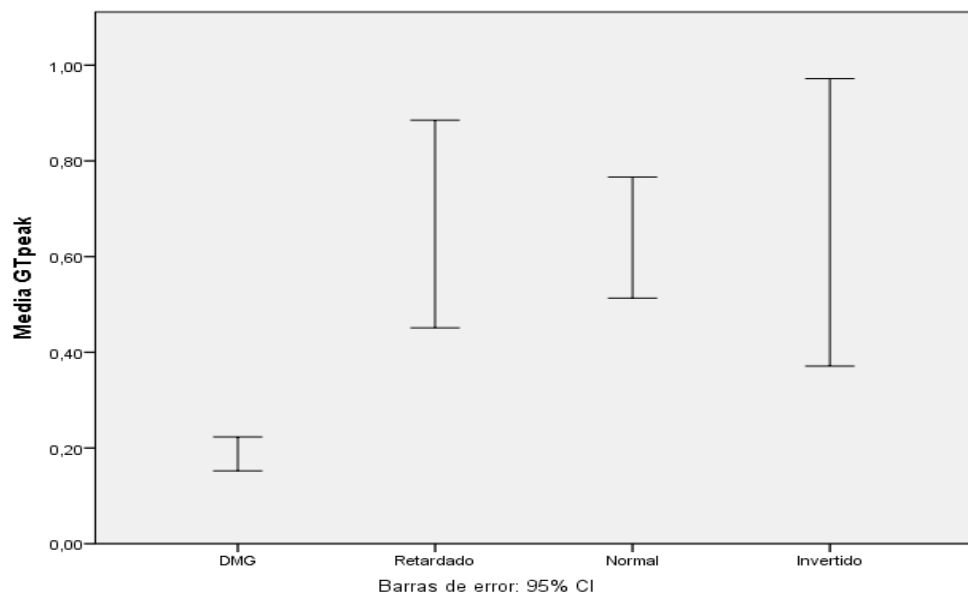
En relación a los resultados obtenidos tras SOG 100 gramos (Tabla 33), las glucemias postprandiales fueron distintas en todos los tiempos ($p<0,01$). Se obtiene diferencia significativa en el AUC de glucosa, siendo mayor en gestantes con DMG. Fue en gestantes con patrón invertido en las que se obtuvo la menor AUC de glucosa.

En gestantes normotolerantes, fueron las gestantes con patrón normal las que desarrollaron una mayor glucemia en el pico ($p<0,01$, DMS). Con la variable incremento de glucemia 0-30 min, se observa que son las gestantes con DMG y las gestantes con patrón invertido las que producen un mayor incremento.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las variables que evalúan la respuesta de insulina. No obstante, las gestantes con DMG y patrón invertido producen la mayor concentración a los 30 min y 60 min, mayor AUC y concentración en el pico. El incremento 0-30 min fue superior en gestantes con patrón invertido ($p=0,092$). La menor secreción de insulina se observa en el patrón retardado.

El GT peak nos muestra una tolerancia glucídica distinta entre grupos, obteniéndose una peor tolerancia en gestantes con DMG en contraposición a las gestantes con patrón retardado ($p<0,01$, DMS) (Figura 8).

Figura 8. Valor promedio del índice de tolerancia GT peak en los grupos evaluados.



Se obtiene diferencia significativa en el índice de secreción IGI, siendo menor la secreción en pacientes con DMG ($p<0,01$).

Se obtiene diferencia significativa en el índice de disposición DI-ISI, siendo superior en gestantes con patrón retardado. En gestantes con patrón invertido y DMG, se obtuvieron los menores valores ($p<0,01$).

No se obtuvieron diferencias en la resistencia hepática y sensibilidad muscular. Observamos que son las gestantes con patrón retardado en las que se obtiene un menor valor de HIRI ($p= 0,50$) a diferencia de gestantes con DMG y gestantes con patrón invertido.

Se obtiene una p cercana a la significación en la respuesta del GLP-1 a los 30 min, con una menor secreción en gestantes con patrón retardado ($p=0,088$).

A los 60 min son las gestantes con DMG y con patrón invertido en las que se obtiene una mayor concentración plasmática de GLP-1 ($p=0,01$).

Se obtiene una p cercana a la significación en la concentración máxima de GLP-1 ($p=0,088$), siendo menor en gestantes con patrón retardado.

El incremento GLP-1 0-30 min fue menor en gestantes con patrón retardado ($p=0,032$).

No se obtuvieron diferencias significativas en el GIP basal. Tras SOG, se observa una respuesta brillante en gestantes con DMG y gestantes con patrón invertido. Se obtiene diferencia inter-grupo entre gestantes con DMG y gestantes con patrón retardado ($p=0,024$, DMS).

La concentración máxima de GIP fue superior en gestantes con patrón invertido ($p=0,02$), en contraposición a gestantes con patrón retardado, que producen el menor incremento de GIP en los primeros 30 min Post-SOG.

Tabla 33. Resultados promedio obtenidos tras SOG 100 gramos.

| | N | DMG | Retardado | Normal | Invertido | Anova |
|---------------------------------|------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Glucemia 30 min (mg/dL) | 17/13/53/9 | 166,24 ± 24,49 | 123,23 ± 17,39 | 144,6 ± 22,34 | 149,67 ± 15,31 | <0,01* |
| Glucemia 60 min (mg/dL) | 17/13/53/9 | 203,59 ± 31,72 | 129,92 ± 15,71 | 151,53 ± 28,75 | 139,78 ± 28,38 | <0,01* |
| Glucemia 120 min (mg/dL) | 17/13/53/9 | 184 ± 27,56 | 148,31 ± 18,74 | 123,79 ± 21,62 | 104,67 ± 20,45 | <0,01* |
| Glucemia 180 min (mg/dL) | 17/13/53/9 | 145,82 ± 34,40 | 123 ± 13,52 | 101,4 ± 21,872 | 114,67 ± 21,58 | <0,01* |
| AUC glucosa | 17/13/53/9 | 30904,4 ± 3453,131 | 23375,77 ± 2027,59 | 22943,77 ± 3253,8 | 21820 ± 3076,01 | <0,01* |
| Glucemia pico (mg/dL) | 17/13/53/9 | 208,24 ± 31,26 | 149 ± 18,16 | 156,38 ± 26,16 | 150,22 ± 21,16 | <0,01* |
| Δ0-30 de glucosa | 17/13/53/9 | 86,84 ± 20,97 | 49 ± 15,92 | 64,91 ± 22,72 | 71,77 ± 28,32 | <0,01* |
| Insulina 30 min | 17/13/53/9 | 64,35 ± 49,98 | 57,23 ± 35,61 | 71,74 ± 51,58 | 80,89 ± 59,86 | 0,590* |
| Insulina 60 min | 16/12/52/9 | 124,13 ± 82,08 | 67,17 ± 27,74 | 99,56 ± 72,24 | 94,11 ± 60,03 | 0,201 |
| AUC insulina | 16/12/51/9 | 4045,31 ± 2722 | 2647,5 ± 1150,56 | 3741,76 ± 2 | 3990 ± 2628,60 | 0,456 |
| Insulina pico (μU/mL) | 17/13/53/9 | 124,13 ± 82,08 | 73,67 ± 26,72 | 102,46 ± 71,38 | 103,11 ± 63,11 | 0,302 |
| Δ0-30 de insulina | 16/12/51/9 | 434,07 ± 222,88 | 588,04 ± 250,22 | 691,58 ± 455,69 | 648,28 ± 295,94 | 0,092 |
| GT peak | 17/13/53/9 | 0,19 ± 0,07 | 0,67 ± 0,36 | 0,64 ± 0,46 | 0,67 ± 0,39 | <0,01* |
| IGI | 17/12/51/9 | 0,71 ± 0,61 | 1,17 ± 0,62 | 1,1 ± 0,79 | 1,16 ± 0,99 | 0,034* |
| ISI | 17/12/51/9 | 4,31 ± 2,52 | 6,48 ± 3,49 | 5,32 ± 2,64 | 5,14 ± 2,71 | 0,228 |
| DI_ISI | 17/12/51/9 | 2,19 ± 1,06 | 5,9 ± 1,9 | 4,93 ± 2,89 | 4,48 ± 1,77 | <0,01* |
| HIRI | 17/12/51/9 | 41,87 ± 14,72 | 35,6 ± 12,16 | 41,2 ± 13,011 | 43,27 ± 14,74 | 0,524 |
| MISI | 16/12/50/8 | -0,085 ± 0,0085 | -0,0073 ± 0,0058 | -0,0059 ± 0,0041 | -0,0072 ± 0,0061 | 0,409 |
| GLP-1 30 min (pg/mL) | 11/9/38/5 | 39,95 ± 33,28 | 19,28 ± 18,21 | 27,54 ± 41,25 | 34,2 ± 17,68 | 0,088 |
| GLP-1 60 min (pg/mL) | 11/9/37/5 | 32,6 ± 31,65 | 17,75 ± 13,56 | 13,34 ± 10,02 | 27,85 ± 21,15 | 0,01* |
| AUC de GLP-1 | 11/9/36/5 | 1822,64 ± 1207,87 | 1006,08 ± 773,58 | 1176,27 ± 1311,06 | 1587,90 ± 683,12 | 0,106 |
| GLP-1 pico (pg/mL) | 11/9/37/5 | 49,7 ± 38,8 | 23,82 ± 19,21 | 30,45 ± 41,12 | 40,52 ± 19,89 | 0,088 |
| Δ0-30 GLP-1 | 11/9/37/5 | 415,49 ± 236,63 | 204,38 ± 170,76 | 405,12 ± 720,41 | 370,36 ± 169,38 | 0,032* |
| GIP 30 min | 11/9/38/5 | 182,09 ± 100,12 | 89,56 ± 82,63 | 139,96 ± 76,67 | 168,72 ± 82,39 | 0,050* |
| GIP 60 min | 11/9/37/5 | 151,29 ± 71,33 | 100,96 ± 97,06 | 119,3 ± 68,63 | 145,28 ± 145,28 | 0,441 |
| AUC GIP | 11/9/36/5 | 8128,50 ± 3729,91 | 4484,50 ± 4009,88 | 6411,63 ± 3314,79 | 7450,50 ± 3277,71 | 0,132 |
| GIP pico (pg/mL) | 11/9/37/5 | 197,9 ± 96,28 | 111,03 ± 91,56 | 150,15 ± 77,47 | 203,72 ± 96,25 | 0,024 |
| Δ0-30 GIP | 11/9/37/5 | 935,52 ± 756 | 447,9 ± 169,96 | 868,92 ± 814,02 | 941,93 ± 512,21 | 0,112 |

4.4.1.1. Evaluación del tiempo hasta el pico.

En la Tabla 34 se presentan los tiempos hasta el pico máximo en gestantes con DMG y gestantes normotolerantes clasificadas atendiendo a la parte final de la curva.

Se obtiene que el tiempo medio del pico de glucemia en las 92 gestantes fue de $62,60 \pm 33,47$ min, $54,26 \pm 11,85$ min en la insulina, $44,51 \pm 14,11$ min en el GLP-1 y a $42,58 \pm 14,92$ min en el GIP .

Las gestantes con patrón invertido son las que producen un pico más temprano de glucosa precedido por un pico también temprano de insulina e incretinas.

Las gestantes con patrón retardado producen el pico más tardío de glucosa a los $124,61 \pm 16,64$ min, GLP-1 y GIP.

Se obtiene diferencia significativa en el tiempo hasta el pico de glucosa entre gestantes con DMG, patrón retardado e invertido ($p < 0,01$, DMS). Se obtiene una $p = 0,12$ entre patrón invertido y normal .

En el análisis del momento pico de insulina se obtiene que son las gestantes con patrón invertido las que producen el pico más temprano.

En las gestantes con DMG se obtiene un pico tardío y a la hora en todas las pacientes. Se obtiene diferencia en el momento pico entre gestantes con DMG y patrón invertido ($p = 0,043$, DMS).

Se obtiene una p cercana a la significación de $0,061$ al comparar gestantes con DMG y gestantes con patrón normal en el tiempo del pico de insulina.

No se observaron diferencias significativas en el momento pico de insulina al evaluar pacientes normotolerantes únicamente.

No se observaron diferencias en el momento pico de GLP-1 y GIP en los grupos evaluados.

Tabla 34. Resultados inter-grupo del tiempo promedio en minutos en el que se alcanza el pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP.

| | DMG | Retardado | Normal | Invertido | Anova |
|-----------------|---------------|------------------|---------------|------------------|--------------|
| Glucosa | 77,65 ± 28,18 | 124,62 ± 16,64 | 46,98 ± 15,01 | 36,67± 13,23 | <0,01* |
| Insulina | 60 ± 0,0 | 52,50 ± 13,57 | 53,65 ± 12,37 | 50 ± 15 | 0,15 |
| GLP-1 | 46,36 ± 15,67 | 46,67 ± 15,81 | 43,78 ± 15,16 | 42 ± 16,43 | 0,908 |
| GIP | 40,91 ± 15,14 | 46,67 ± 15,8 | 42,97 ± 15,07 | 36 ± 13,42 | 0,623 |
| N | 17 | 13 | 53 | 9 | |

Nivel de significación $p < 0,05^*$ calculado por el test de Anova para diferencias inter-grupo. Se emplea el Test de DMS como post-hoc. Se observa diferencia intergrupos entre tiempo hasta el pico de glucosa ($p < 0,01$), DMS=0,043 en el tiempo hasta el pico de insulina entre DMG y patrón invertido.

4.4.2. Variables perinatales

No se obtuvieron diferencias significativas en el tipo de parto ni en la edad gestacional en el momento del parto.

En cuanto a las variables relacionadas con el recién nacido, se obtiene un menor peso ajustado en gestantes diabéticas y gestantes con patrón retardado que no llega a ser significativa ($p = 0,27$, Anova).

4.5. Utilidad de índices y forma de la curva en el diagnóstico de DMG.

El índice de tolerancia glucídica GT peak se correlaciona inversamente con la glucemia máxima, el AUC de glucosa y el diagnóstico de DMG (Tabla 35), siendo el nivel de significación inferior a 0,01, r de Pearson.

Se obtiene que existe correlación entre el GT peak y con todos los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina incluidos en el estudio .

Se observa que a mayor valor de GT peak mejor es la tolerancia glucídica, obteniéndose correlación negativa con el índice de resistencia basal HOMA-IR y resistencia hepática estimada por el índice HIRI.

El GT peak se correlaciona positivamente con mayor sensibilidad a la insulina estimada por el índice basal QUICKI, mayor secreción de insulina (índice IGI y sensibilidad (índice ISI)

Se obtiene correlación directa con índice de sensibilidad muscular (MISI) e inversa con el índice de resistencia hepática HIRI.

Se observa una correlación directa entre el GT peak y el índice de disposición DI-ISI.

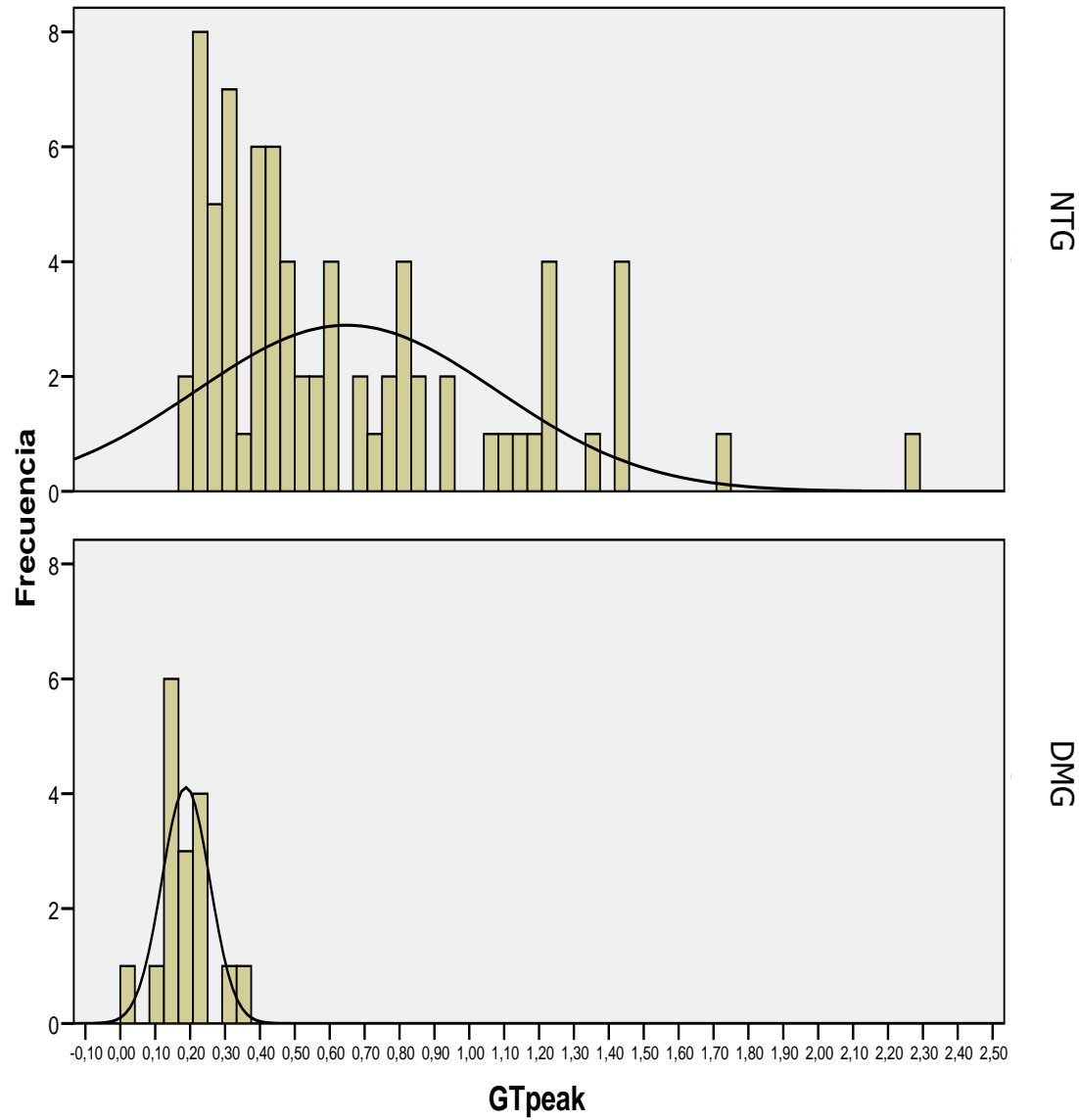
En la Figura 9 se observa que las gestantes con DMG tienen un valor de GT peak inferior a 0,36 en todos los casos evaluados, mientras que en gestantes normotolerantes (NTG) se obtiene una distribución con valores dispares entre las mismas.

Tabla 35. Correlación entre el GT peak e índices de resistencia y sensibilidad a la insulina.

| | | HOMA_IR | ISI | QUICKI | HIRI | MISI | IGI | DI_ISI |
|----------------|--------------|----------------|------------|---------------|-------------|-------------|------------|---------------|
| GT peak | r de Pearson | -0,277** | 0,371** | 0,260* | -0,212* | 0,227* | 0,342** | 0,736** |
| | p | ,007 | ,000 | ,014 | ,046 | ,035 | ,001 | ,000 |
| | N | 92 | 89 | 89 | 89 | 86 | 89 | 89 |

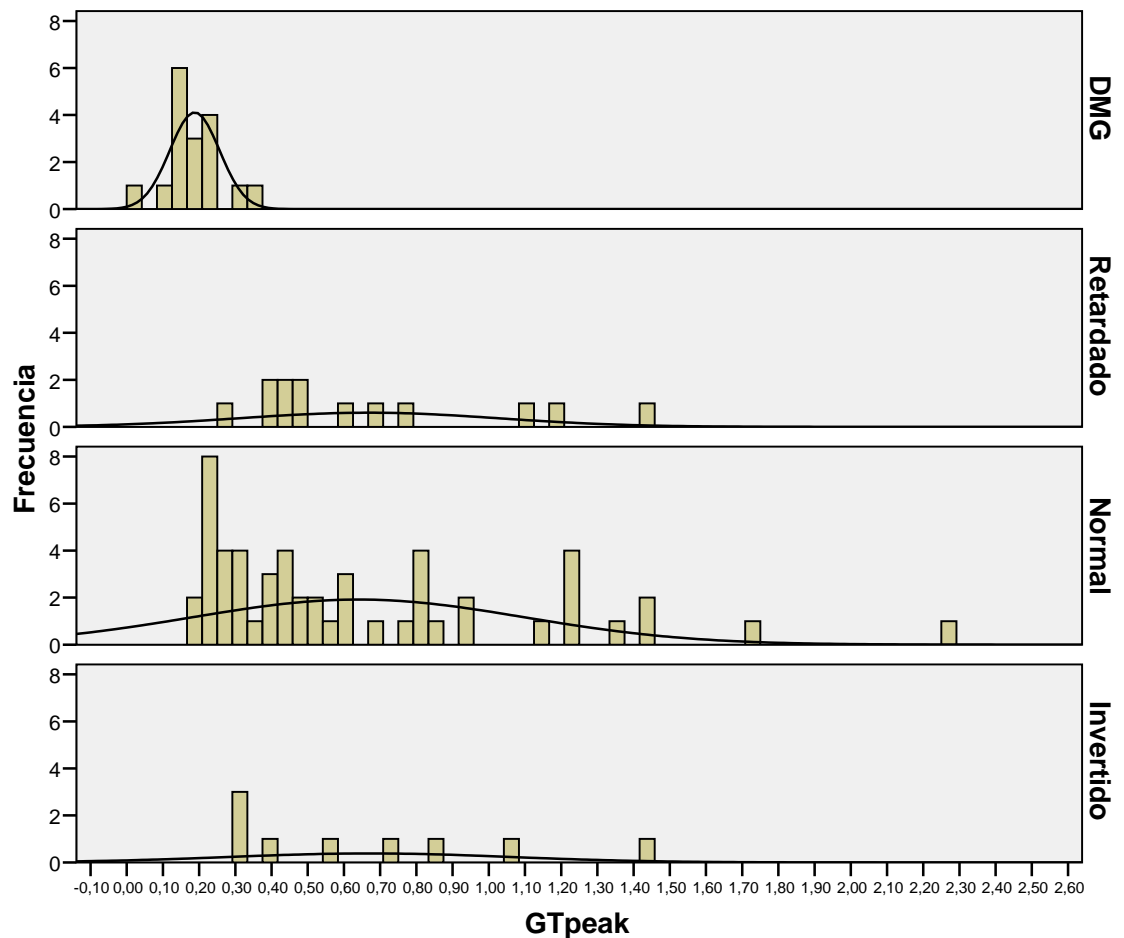
** Nivel de significación inferior a 0,01, * Nivel de significación inferior a 0,05. Test estadístico rho de Pearson.

Figura 9. Distribución de valores del índice de tolerancia GT peak en gestantes con DMG y gestantes normotolerantes.



En la figura 10 observamos que las gestantes con DMG, el GT peak posee un valor inferior a 0,36. En gestantes con patrón retardado, normal e invertido, la distribución del valor se encuentra entre 0,15-0,97.

Figura 10. Distribución del GT peak en gestantes con DMG y gestantes normotolерantes atendiendo a la parte final de la curva.



En la Figura 11 se muestran las curvas ROC de los índices en los que hemos obtenido diferencia atendiendo al diagnóstico de DMG y a la forma de la curva.

Se obtiene que el GT peak es el parámetro con mayor valor predictivo positivo para diagnóstico de DMG en la SOG 100 gramos.

Figura 11. Curvas ROC para los índices GT peak, DI-ISI e IGI en gestantes.

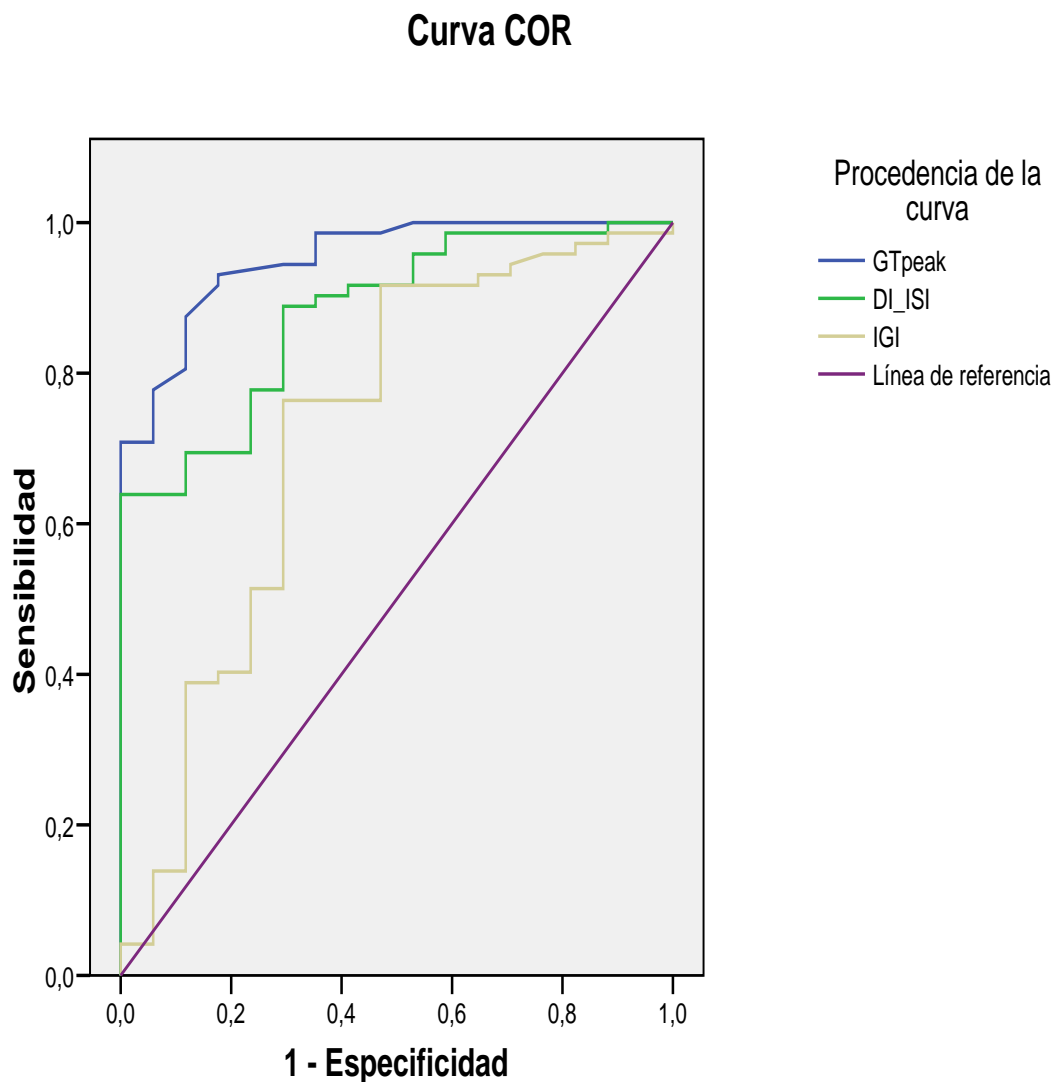


Tabla 36. Áreas bajo la curva del valor absoluto del índice GT peak, DI-ISI e IGI en gestantes tras SOG 100 gramos.

| | AUC | IC 95% |
|----------------|--------------|---------------|
| Gt peak | 0,952 ± 0,02 | 0,90-0,99 |
| DI_ISI | 0,880 ± 0,04 | 0,80-0,96 |
| IGI | 0,724 ± 0,08 | 0,57-0,88 |

5. Discusión

5. Discusión

5.1. Características de la población de estudio.

En el estudio se incluyen a 92 gestantes con una edad media de 34,40 años, la mayoría primíparas. Según los últimos datos publicados en el 2015 por el Instituto Nacional de Estadística, la edad promedio de maternidad en la Comunidad de Madrid es de 32 años, ligeramente inferior a la de nuestro grupo. El aumento de la edad materna lo podemos considerar uno de los factores de riesgo relacionado con el incremento de prevalencia de trastornos glucémicos durante la gestación, lo que correspondería con gestantes con test de O' Sullivan positivo.

El BMI promedio obtenido fue de $27,26 \pm 4,49 \text{ kg/m}^2$ y abarca desde gestantes con bajo peso hasta gestantes con segundo grado de obesidad. El sobrepeso es otro motivo del aumento de la prevalencia de DMG en nuestro medio y otro factor de riesgo clave en el desarrollo de alteraciones metabólicas (20,40). El 89,2% de gestantes fueron no fumadoras.

La edad gestacional en el momento de la SOG oscila entre 13-28 semanas. La inclusión de 3 gestantes entre las semanas 13-24 fue debida a que la realización del test de O' Sullivan en primer trimestre adelantó el momento de la SOG 100 g. Exceptuando estos tres casos, la edad gestacional de las pacientes fue entre las 24-28 semanas.

Evaluamos la posible influencia de la edad gestacional en los resultados obtenidos. Se observó una relación inversa débil entre el GIP y la edad gestacional. A medida que avanza el embarazo disminuye la respuesta de GIP a la hora y la concentración máxima que se obtiene (Tabla 5). No observamos diferencias en el GIP basal sino en la secreción tras SOG. Esta relación no ha sido observada por otros autores que han estudiado los niveles de incretinas durante la gestación (160,163,168) y si han encontrado relación con la presencia de DMG en la que se observa menor secreción de GIP.

Observamos una correlación directa débil entre la edad gestacional y los niveles de fosfatasa alcalina y cortisol e inversa con la concentración de

proteínas totales. La hemodilución fisiológica durante el embarazo es probablemente la causante de la disminución de proteínas totales.

Los niveles de fosfatasa alcalina se correlacionan directamente con la producción por parte de la placenta, de ahí el incremento a lo largo de la gestación.

En cuanto al cortisol, observamos que a medida que avanza el embarazo aumenta la concentración plasmática de cortisol. Cohen et al. observan que el cortisol aumenta progresivamente desde la 12 a la semana 26 de gestación (121) y se mantiene elevado hasta el parto. Carr et al., observaron que los niveles de cortisol comienzan a aumentar durante el segundo trimestre (122) pero no alcanzan su punto máximo hasta el final del embarazo. En las últimas semanas de gestación, los niveles de cortisol son dos a tres veces más altos de lo normal (123).

No se observaron diferencias en la edad gestacional en los grupos de estudio, tanto respecto al diagnóstico de DMG como entre los grupos definidos por la forma de la curva, por lo que a pesar de encontrar algunas variables asociadas con la edad gestacional no parece probable que suponga un efecto de confusión al efectuar comparaciones entre grupos.

❖ La respuesta de GIP y la concentración máxima alcanzada disminuye a medida que avanza la gestación, fenómeno que no se observa en el GLP-1.

❖ Prevalencia de DMG

En nuestro estudio que parte de gestantes con un test de O'Sullivan positivo, hemos observado una prevalencia de DMG de un 18,5%. Dicho resultado supone un 81,5 % de falsos positivos para la prueba de cribado de 50 gramos. Bartoli et al., comunican una sensibilidad cercana al 79% y una especificidad del 83% de la SOG 50 gramos (66).

5.2. Diagnóstico de DMG: glucosa y forma de la curva.

El método tradicional de diagnóstico de DMG se realiza con una sobrecarga oral de glucosa y en base a puntos de corte definidos. Los criterios diagnósticos fueron inicialmente establecidos hace más de 50 años. Los primeros datos del uso de la sobrecarga oral como herramienta diagnóstica en gestantes proviene de los años 60, con O'Sullivan y Mahan (16). Estos autores definieron el punto de corte de positividad para cada tiempo en un grupo de 752 gestantes respecto al riesgo de desarrollar diabetes postparto. Finalmente se admitió como criterio diagnóstico de DMG la existencia de dos valores iguales o superiores a la "media + 2 desviaciones estándar". Las pacientes con dicho test positivo (dos o más valores alterados) tenían una probabilidad de desarrollar diabetes a los 8 años del 22,6% y a los 16 años del 60%. Los puntos de corte fueron posteriormente modificados por Carpenter y Coustan para adaptar la metodología de medición de glucosa. Posteriormente se efectuaron estudios que relacionaban estos criterios con morbilidad materno-fetal, adoptándose los criterios más restrictivos de Carpenter y Coustan. En estos estudios se señala que no es posible definir un punto concreto, sino que la hiperglucemia se relaciona con las manifestaciones patológicas de forma continua.

El estudio más importante y que aporta un enfoque distinto al diagnóstico tradicional por puntos de corte, es el estudio HAPO (51). Con un total de 23.316 gestantes participantes evaluaron si niveles de glucemia inferiores a los puntos de corte diagnósticos de DMG, pueden estar asociados a un riesgo incrementado de efectos adversos perinatales.

Según los hallazgos, los grados más leves de hiperglucemia en un estado de gestación avanzada van asociados a un aumento de efectos adversos, fundamentalmente en el recién nacido como son la macrosomía fetal, el parto por cesárea y la hipoglucemia clínica neonatal, todo ello sobre

una base biológica subyacente de aumento de producción de insulina por parte del feto.

La cuestión clave es que la asociación entre la glucosa y estos resultados adversos es continua, sin un punto umbral definido como hasta ahora y con el inconveniente de que no existe una definición consensuada sobre el nivel de glucemia materna ante el cual una intervención sería tanto clínicamente útil como económicamente eficiente.

Todos estos criterios diagnósticos se basan en la evaluación de los resultados de una paciente obtenidos en unos tiempos fijos y muy separados (basal, 60, 120 y 180 en el caso de SOG 100g). Los resultados en cada punto se comparan frente a la distribución de resultados de un grupo de gestantes de referencia. Las medias/medianas del grupo de referencia para cada uno de los puntos dan lugar a una curva de referencia que se adapta al aspecto habitual, con un pico a los 60 minutos y una disminución progresiva sin llegar a volver a la glucemia basal. Pacientes con una forma de la curva anormal pueden tener resultados que no encajen en estos criterios. En pacientes con oscilaciones rápidas de la glucemia el pico de glucemia se puede producir mucho antes de los 60 minutos, perdiéndose esta información. Sin embargo en pacientes con patrón retardado el tiempo 60 puede ser engañosamente normal.

Siguiendo esta línea, evaluamos si la presencia de patrones o formas de curva en gestantes normotolerantes podrían correlacionarse con efectos adversos tanto en la madre como en el recién nacido.

Por otra parte también evaluamos si la presencia de dichos patrones son características intrínsecas o son debidos a otros factores no menos importantes como son el seguimiento de las recomendaciones de preparación previa a la prueba y la influencia de las características antropométricas.

La información que podría aportar el estudio de la forma de la curva y de los índices derivados con valores de glucemia e insulinemia más allá de los valores e índices basales, podría dilucidar una ineficiente regulación de la

glucemia materna, que sin ser patrones patológicos, pueden ayudarnos a entender un mecanismo fisiológico subyacente, con una secreción de incretinas e insulina incapaz de regular adecuadamente los niveles de glucemia.

Además, con la inclusión del tiempo 30 min se puede obtener información útil sobre la respuesta inicial regulatoria de insulina frente a la hiperglucemia.

Son pocos los autores que se centran en estudiar la forma de la curva y su aportación en el diagnóstico de DMG. La tendencia instaurada por el grupo HAPO en evaluar los efectos adversos en el recién nacido, llevó en el 2014 a un grupo noruego a relacionar la forma de la curva y los efectos adversos en el recién nacido (107).

Frøslie et al. evalúan tres características básicas de las curvas de respuesta en gestantes basándose en el análisis matemático del componente funcional principal. Definen como FPC1 a los niveles de glucemia durante la prueba, FPC2 como el tiempo hasta el pico y FPC3 como la presencia de oscilaciones.

Siguiendo la línea de investigación de Frøslie y colaboradores evaluamos las curvas de respuesta en función de la altura hasta el pico, el momento/tiempo del pico y la presencia de oscilaciones que definimos como la presencia de un segundo pico.

❖ **Altura del pico :**

La altura del pico se relaciona con la concentración de glucosa máxima. Con la altura del pico se podría caracterizar la respuesta eficiente del eje enteroinsular frente a la situación de hiperglucemia tras sobrecarga oral de glucosa. Un defecto de función de la células beta pancreática, una respuesta lenta de las hormonas reguladoras o una deficiencia de su efecto provoca una acumulación de glucosa en sangre procedente de la absorción intestinal continua en la primera fase de la curva (30-60 minutos). La

escasez de insulina o la resistencia a su acción provocan una menor captación en los tejidos y además no se frena adecuadamente la neoglucogénesis de ayuno.

En el estudio de Frøslie, las gestantes con alta puntuación FPC1 se caracterizan por niveles de glucemia superiores al valor promedio del grupo evaluado. En un estudio previo, intentaron correlacionar el AUC con el diagnóstico de DMG, sin obtener resultados concluyentes. Este parámetro podría corresponder con la glucemia pico.

En nuestro estudio, obtuvimos que son las gestantes con DMG en las que se observan mayores glucemias post-sobrecarga en todos los tiempos ($p < 0,01$, Anova), significativamente mayores glucemias pico y área bajo la curva, como era de esperar. En el caso de gestantes normotolerantes las gestantes con patrón de respuesta retardado presentaron un AUC ligeramente superior, aunque el pico de glucemia fue mayor en las pacientes con patrón normal. Las diferencias en estas variables en el grupo de pacientes normotolerantes no fueron significativas entre las distintas formas de curva (Tabla 25). No obstante, aunque dentro del grupo de normotolerantes, son las gestantes con patrón retardado las que poseen mayor AUC, la glucemia máxima es menor en comparación al patrón normal y al patrón invertido, aunque no se demuestra diferencia estadística ($p = 0,54$. Test de Anova).

La capacidad de controlar la glucemia post sobrecarga supone una mayor tolerancia a la ingesta. El GTpeak es un índice derivado del pico de glucemia y es el parámetro que mejor se correlaciona con el diagnóstico de DMG según nuestros datos.

Se obtiene el menor valor de GTpeak en gestantes con DMG y un valor similar de GTpeak entre patrones normotolerantes al clasificarlos atendiendo a la parte final de la curva (normal, retardado e invertido).

No es habitual emplear el término de tolerancia glucídica en la práctica clínica, ni ha sido objeto de estudio en los últimos años. A excepción de la publicación de Nolfé et al (34) en el año 2012, los estudios

sobre GT peak datan de la década de los años 70 y ninguno se ha realizado en gestantes según nuestro conocimiento (36-38).

La tolerancia glucídica global podría relacionarse con una resistencia a insulina e incretinas en las gestantes con DMG, ya que en estas pacientes obtuvimos mayores concentraciones de insulina, GIP e incretinas, tanto basales como post-sobrecarga.

En el estudio de Sluiter et al. (36) se defiende que con el GTpeak se puede evaluar y establecer una separación adecuada entre la contribución de la función de las células β a la tolerancia a la glucosa oral y la resistencia periférica a la insulina, especialmente cuando es el mismo individuo en circunstancias diferentes al igual que en el estudio de Olefsky et al. (37) y Zimmet et al. (38).

En el estudio realizado por Olefsky et al. se evaluaron a 36 pacientes obesos antes y después de la pérdida de sobrepeso. Se obtiene que el GTpeak fue de 0,27 al inicio y de 0,42 tras la reducción de peso (37), es decir, que el ajuste de BMI repercute en una mayor sensibilidad periférica a la insulina que se refleja a través del GTpeak, cuyo valor se incrementa a medida que mejora la acción de la insulina en tejidos periféricos. En nuestro estudio, no obtenemos diferencia significativa en el BMI, posiblemente por el tamaño muestral, pero fue mayor en gestantes con DMG en las que se obtiene el menor valor de GT peak promedio.

Zimmet et al. evaluaron a 31 individuos en los cuales se comparó la administración de una SOG 75 gramos por la mañana o por la tarde y evaluaron los picos de glucemia obtenidos. Obtuvieron un valor de GTpeak de 1,37 cuando se realizaba la SOG por la mañana y 0,60 por la tarde (38). El interés de dicho estudio reside en que según los autores, la insulina se secreta atendiendo a un ritmo circadiano y que es por la tarde cuando se produce mayor resistencia a la acción de la insulina.

En las gestantes evaluadas se obtiene un GTpeak promedio de 0,64 en normotolerantes frente a un 0,18 en gestantes con DMG con una significación $p < 0,01$, test de Anova.

En el estudio de Nolfé et al (34) evalúan la tolerancia glucídica atendiendo a la forma de la curva en pacientes jóvenes y obesos. No obtienen diferencia significativa en el GTpeak entre pacientes normotolerantes. Dicho resultado concuerda con nuestros hallazgos y es aplicable a los patrones en gestantes normotolerantes con patrón retardado, normal e invertido (Tabla 25).

No obstante, al evaluar la parte inicial de la curva en función de si el pico de glucemia se produce a los 30 o 60 min post-sobrecarga, obtenemos que existe diferencia en la tolerancia glucídica. Las gestantes normotolerantes con patrón creciente tienen un valor de GT peak inferior a las gestantes con patrón decreciente ($p < 0,01$, t de Student) (Tabla 19). Esto significa que la velocidad de respuesta de las hormonas reguladoras, como reflejo de la función de las células beta pancreática está relacionada con la tolerancia glucídica.

En el estudio de utilidad diagnóstica con curva ROC, se obtiene que el GTpeak es la variable con mayor área bajo la curva para el diagnóstico de DMG. Con un punto de corte de 0,35 tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 75% en nuestro grupo de estudio.

❖ **Tiempo hasta el pico :**

Para evaluar el tiempo hasta el pico sería necesario efectuar experimentos con muestreo frecuente o realizar una estimación matemática a partir del ajuste de los resultados a una curva. En la mayoría de los pacientes el pico se produce en la primera hora (83% de las gestantes normotolerantes y 71% de las pacientes diabéticas), por lo que hemos analizado la parte inicial de la curva, definiendo patrones crecientes (pico a los 60 minutos o posterior) y decrecientes (pico a los 30 minutos) tal y como lo describieron Zhou et al en su estudio (96). Al incluir el tiempo 30 min así como parámetros e índices que se calculan con glucemias e insulinemias en el intervalo 0-30 min; como son el incremento de glucosa en el intervalo 0-30 min y la velocidad de respuesta y secreción de insulina, GLP-1 y GIP, se podría definir la presencia de DMG atendiendo a la primera parte de la curva.

En el presente estudio, hemos observado que al clasificar las curvas atendiendo a la parte inicial según las glucemias en los tiempos 30 y 60 min, el 100 % de gestantes con DMG corresponden a un patrón creciente y que ninguna de las mismas produce un pico temprano de glucosa e insulina a los 30 min.

En el estudio de Frøslie et al. , obtienen que gestantes con un valor mayor del tiempo hasta el pico tardaran más en retornar hasta valores basales.

En nuestro estudio, observamos que son las gestantes diabéticas y las gestantes normotolerantes con un patrón de respuesta retardado en las que se mantienen mayores glucemias al final de la curva en los tiempos 120 y 180 min ($p < 0,01$, Anova) (Tabla 33).

Según los autores, con el FPC2 podemos discriminar la presencia de DMG al final del embarazo. En nuestro caso, hemos evaluado el momento y el tiempo en minutos necesario para alcanzar el pico máximo de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP en gestantes normotolerantes y con DMG.

Se obtiene que las gestantes con DMG tardan más en alcanzar el pico de glucosa e insulina, con diferencia significativa respecto a gestantes normotolerantes.

($p < 0,01$, χ^2) y el tiempo promedio fue de 77,65 min frente a 59,20 min en gestantes normotolerantes ($p=0,040$, t de Student).

También hemos observado que el 29% de las gestantes con DMG desarrolla un pico retardado de glucosa en un tiempo ≥ 120 min frente al 17% en gestantes normotolerantes.

En un estudio previo obtuvimos que las pacientes con patrón retardado se diagnostican de DMG con una prevalencia distinta a las de patrón normal. Obtuvimos que el 20,5% presentaban un aspecto retardado (pico de glucosa a los 120 min) y se diagnosticaron de DMG en un 34% frente a un 16,2% en el de patrón normal (104).

Para estudiar adecuadamente el tiempo hasta el pico en estas pacientes sería importante efectuar algún muestreo adicional entre los 60 y 120 minutos para poder diferenciar los patrones monótonos de los oscilantes.

En cuanto al tiempo hasta el pico de insulina, hemos obtenido que ninguna de las gestantes con DMG desarrolla un pico de respuesta temprano de insulina a los 30 min, frente a un 23% de las gestantes normotolerantes ($p=0,023$, χ^2).

Además se obtiene una correlación inversa entre el tiempo hasta el pico y la tolerancia glucídica ($p < 0,01$, Rho de Pearson), pues son las gestantes con DMG las que producen un pico tardío y se caracterizan por una peor tolerancia glucídica.

No obtuvimos diferencia significativa en la correlación con el tiempo del pico de insulina ($p=0,170$, Rho de Pearson), pero se observa que a mayor tiempo en alcanzarlo menor es el valor el GT peak. Dicho resultado concuerda con el tiempo del pico de glucemia, pues pone de manifiesto una respuesta tardía de la captación de glucosa por tejidos periféricos.

Con el tiempo hasta el pico de GLP-1 y GIP no podemos predecir la tolerancia glucídica, pues no observamos diferencia entre grupos.

En el estudio de Frøslie (107) establecen que gestantes con mayor valor de FPC1 (altura de la curva) y FPC2 (tiempo hasta el pico) tienen los mayores valores de glucemia en la prueba, resultado similar al que hemos observado, pues son las gestantes con DMG y gestantes con un pico tardío a los 120 min las que se caracterizan por mayores glucemias postprandiales. Estas pacientes presentan un riesgo incrementado de tener un hijo macrosómico, resultado que no pudimos valorar en nuestro grupo de gestantes ya que fueron derivadas a la Consulta de Diabetes y Embarazo, donde recibieron educación nutricional y cambios de estilo de vida más saludables, reflejándose en recién nacidos con un menor peso al nacer en comparación a gestantes con patrón normal e invertido.

❖ **Oscilaciones**

En el estudio de Frøslie et al. (107), con el FPC3 se evalúa la presencia de oscilaciones, a mayor valor del parámetro se obtienen oscilaciones más rápidas y en tiempos más tempranos. Obtienen que existe diferencia significativa entre los grupos y que en gestantes con menores niveles de glucemia dentro del marco patológico se producen oscilaciones más rápidas.

En nuestro estudio evaluamos la presencia de oscilaciones en gestantes normotolerantes y definimos con patrón invertido a las gestantes que producen un pico temprano de glucemia a los 30 min y un segundo pico a los 180 min (Tabla 31).

En gestantes normotolerantes de las 9 pacientes invertidas 7 eran decrecientes (pico en 30) lo que supone el 77%, mientras que en las pacientes con patrón normal suponen el 43,4% (23 de 53) y en las retardadas el 31% (4 de 13)

El patrón invertido se caracteriza por una rápida respuesta inicial de insulina y glucosa 0-30 min y que tras las diabéticas, son el grupo de normotolerantes en el cual obtenemos el menor valor del índice de disponibilidad DI-ISI ($p < 0.01$, test de Anova).

- ❖ Ninguna de las gestantes con DMG desarrolla un pico temprano de glucosa a los 30 min ($p < 0,01$, χ^2).
- ❖ El 29,41% desarrolla un pico retardado de glucosa en un tiempo ≥ 120 min más frecuente en DMG
- ❖ Con el tiempo hasta el pico de GLP-1 y GIP no podemos predecir la tolerancia glucídica, pues no observamos diferencia entre grupos.
- ❖ En nuestro estudio evaluamos la presencia de oscilaciones en las curvas de gestantes normotolerantes y obtenemos que aquellas gestantes que producen un pico temprano de glucemia los 30 min producen un segundo pico a los 180 min en un 77%.
- ❖ Las gestantes con patrón invertido se caracterizan por una rápida respuesta inicial pero una baja disponibilidad, pues obtenemos el menor valor de DI-ISI.

5.3. Condicionantes de la forma de la curva y presencia de DMG.

Nuestra hipótesis de trabajo es que existen factores individuales de las gestantes que dan lugar a una determinada forma de la curva de glucosa tras SOG y en la cual intervienen tanto factores relacionados con la realización de la prueba como características propias de las pacientes, relacionadas con la regulación del metabolismo de la glucosa.

❖ Preparación previa y condiciones de realización de la prueba.

La sobrecarga oral de glucosa se ha sometido a diversas modificaciones como son el tipo de preparado glucosado, la carga de glucosa empleada, el tiempo empleado en ingerirlo, el momento del día en el cual se lleva a cabo la prueba y las horas de ayuno previas al test (74-78).

Es por ello, que evaluamos si las condiciones de realización de la prueba y el seguimiento de las recomendaciones previas podrían influir en la obtención de un determinado patrón de respuesta.

No observamos diferencias significativas en la preparación previa ni durante la prueba entre gestantes normotolerantes y gestantes con DMG. Las condiciones de realización de la prueba tampoco parecen influir en la obtención de un determinado patrón de respuesta, exceptuando el hallazgo de que al evaluar el tiempo promedio de ingesta del preparado glucosado, obtenemos que existe una mayor prevalencia de toma incorrecta en gestantes con DMG, pues ingieren el preparado en un tiempo superior al recomendado en el 29,4% frente al 10,7% de normotolerantes ($p=0,06$, χ^2). Una posible explicación para el retraso en el momento del pico de glucemia y de hormonas reguladoras es una modificación en el tránsito intestinal que afecte a la absorción de la glucosa. En un estudio publicado

en el 2001, observaron que existe un enlentecimiento del vaciado a medida que avanza el embarazo (111). Obtienen que, a pesar de los síntomas dispépticos evidentes propios de la gestación, no hubo alteraciones significativas en el vaciamiento gástrico o el tiempo de tránsito orocecal durante el primer trimestre del embarazo. Por el contrario, en el tercer trimestre, el tiempo de tránsito orocecal fue significativamente más largo. Por ese motivo se solicitó información sobre la presencia de molestias gastrointestinales y se supervisó el tiempo de ingesta del preparado. En nuestro estudio no hemos encontrado justificación de la aparición de un patrón retardado por este motivo, aunque sí un tiempo de ingesta superior en gestantes con DMG.

❖ Datos antropométricos, antecedentes personales y datos de seguimiento del primer trimestre de embarazo.

Por otra parte, valuamos si la edad, el BMI o los resultados del screening de aneuplodías así como los resultados obtenidos en el test de O'Sullivan y las glucemias en el primer trimestre se correlacionaban con un determinado patrón de respuesta. No hemos observado que dichos parámetros y datos antropométricos condicionen la obtención de la forma de la curva. Si se observa relación con el diagnóstico de DMG con el resultado del test de O'Sullivan, más elevado en el caso de pacientes en la que posteriormente se confirmó la sospecha de DMG.

- ❖ No hemos observado que la preparación previa ni las condiciones de realización de la prueba influyan en el diagnóstico de DMG ni en la obtención de una determinada forma de la curva.
- ❖ No obstante, el 29,4% de gestantes con DMG incumplieron el tiempo recomendado de ingesta del rpeparado, con una p cercana a la significación de 0.06 t de Student.
- ❖ Los datos de seguimiento del primer trimestre y las características antropométricas de las gestantes no parecen influir en la forma de la curva de glucosa.

5.4. Variables perinatales.

Evaluamos los resultados perinatales tanto atendiendo a la forma de la curva como al diagnóstico de DMG.

Según la presencia de DMG, no hemos podido demostrar la existencia de diferencias, posiblemente por el tamaño muestral, ya que ha sido ampliamente demostrada la relación entre DMG y la presencia de efectos adversos perinatales (42, 51,92).

Hemos observado que en gestantes con DMG, el 23,5% tuvo un parto por cesárea frente a un 18,3% en gestantes normotolerantes, aunque esta diferencia no resultó significativa ($p=0,624$, χ^2).

Sólo una de las 12 gestantes con DMG que acudió a la revisión postparto en los meses siguientes, fue diagnostica de DM2 (8,3%).

En relación a las variables relacionadas con el recién nacido, tampoco pudimos demostrar diferencia en el peso del recién nacido, en el porcentaje de niños grandes para su edad gestacional o el porcentaje de ingresos en UCI.

Atendiendo a la forma de la curva, no observamos diferencias entre gestantes con patrón creciente y decreciente, pero sí una mayor frecuencia

de parto por cesárea en gestantes con patrón creciente que no llega a ser significativa ($p=0,23$, Chi^2).

En relación al recién nacido, destacamos un mayor peso ajustado en niños de madres con patrón creciente, que no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0,14$, t de Student).

Atendiendo a la parte final de la curva, observamos que las gestantes con patrón retardado tenían recién nacidos con un menor peso ajustado por sexo y edad gestacional, resultado similar al que observamos en gestantes diabéticas, pero en ambos casos, sin diferencia significativa. Este paradójico resultado es debido a que en ambos casos se realizó un seguimiento en la consulta conjunta de especialistas en Endocrinología y Obstetricia.

Con ello, se puede apreciar que tanto la educación nutricional como la incorporación de modificaciones en el estilo de vida de las gestantes hacia pautas más saludables, conduce a recién nacidos con un peso adecuado e incluso inferior al de gestantes normotolerantes.

5.5. Gestantes normotolerantes y gestantes con DMG.

La DMG tiene una prevalencia variada dependiendo de la estrategia diagnóstica, al encontrarse en continuo debate tanto en el diagnóstico como en la población sometida a screening. Ello hace que pueda variar desde el 1 al 22,3% dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada (12-16). En la época actual nos enfrentamos a una mayor tasa de sobrepeso, obesidad y sedentarismo entre mujeres en edad fértil, con estilos de vida que tienden a incrementar los factores de riesgo condicionantes de la Diabetes. Si sumamos el claro retraso en la edad media gestacional, nos encontramos frente a un mayor riesgo de diabetes antes y durante el embarazo. La tendencia actual es identificar a un grupo poblacional de mujeres que sin llegar a padecer DMG puede afectar tanto a su metabolismo como a su futuro hijo tal y como se ha llevado a cabo en el estudio HAPO. No obstante, asimilar una estrategia en la cual se disminuyen los puntos de corte diagnóstico, puede incrementar de manera considerable el número de pacientes tratadas que realmente no son diabéticas. Por ello, existen posturas que abogan por más estudios dirigidos a su población y así estimar tanto los costes sanitarios como económicos del sobre-seguimiento.

Por otra parte, la DMG puede ser realmente una DM2 no diagnosticada, una diabetes previa al embarazo que se pone de manifiesto durante el seguimiento las pacientes. Por este motivo, la definición ha ido modificándose y se refiere actualmente a la diabetes diagnosticada exclusivamente en el segundo y tercer trimestre de gestación (3).

La DMG comparte con DM2 no sólo la resistencia a la insulina, sino también manifestaciones clínicas y bioquímicas. En este sentido los resultados de estudios en pacientes con diabetes tipo 2 podrían aplicarse a gestantes con DMG.

En nuestro estudio, las gestantes con DMG se caracterizaron por tener mayor edad y un BMI superior que el de las gestantes

normotolerantes. La edad promedio fue de 36 años para DMG frente a 34 años para NGT y un BMI de 28 frente a 27,09. Aunque la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. Ambas características se asocian habitualmente a una mayor prevalencia de DMG. El aumento del BMI materno es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DMG. Además es un factor de riesgo "per se" para macrosomía en el recién nacido y que puede modificarse mediante la modificación del estilo de vida de las gestantes (3, 41,42).

El grupo de gestantes con DMG se caracterizaron por una mayor resistencia a la insulina con diferencia significativa en el HOMA-IR ($p=0,049$, t de Student).

Esto es a pesar de que la glucemia e insulinemia basal no difieren entre grupos. En el estudio realizado por Lencioni et al. obtienen concentraciones de glucosa basal similares entre gestantes normotolerante y con DMG (159).

No observamos diferencia significativa en la HbA1c ($p=0,17$, t de Student) aunque sí mayor concentración en gestantes con DMG, posiblemente por la limitación del tamaño muestral. La HbA1c promedio en gestantes normotolerantes fue de un 5% frente a un 5,1 % en DMG. Dicho resultado concuerda con los valores publicados en gestantes entre las semanas 24-28, con valores entre 4,4%-5,4% (83). En un estudio publicado en el 2012, obtienen mayores niveles de HbA1c tanto en gestantes normotolerantes como con DMG, con un valor promedio de 5,34 frente a 5,73 % respectivamente (82).

Un reciente estudio publicado en el 2016, evaluó el valor predictivo de la HbA1c para el diagnóstico de DMG. Los resultados sugieren que sólo las gestantes con una HbA1c $\geq 5,4\%$ deben someterse a una SOG y que podría resultar beneficioso en cuanto a la reducción significativa tanto en la carga de las pruebas como en la necesidad de personal y recursos materiales (84). No obstante, son necesarios más estudios para integrar y optimizar la HbA1c como herramienta diagnóstica. Actualmente, aunque en

pacientes no gestantes se acepta un punto de corte $\geq 5,7\%$, en gestantes sigue siendo un valor de apoyo en el diagnóstico de la DMG, siendo la SOG la herramienta diagnóstica por excelencia (3).

Respecto al metabolismo lipídico, se observan mayores concentraciones de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos en gestantes con DMG, sin obtener diferencia significativa.

En el estudio de Coach et al. reportaron resultados similares con concentraciones superiores en gestantes con DMG (44). En el estudio de Jin et al. obtuvieron mayores concentraciones de triglicéridos en el tercer trimestre de gestación, relacionado con un riesgo incrementado de DMG (108).

La insulina juega un papel importante en la regulación del metabolismo lipídico y la condición de resistencia se relaciona con hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de HDL colesterol y predominancia de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En un metaanálisis realizado en 2015 sobre 60 estudios observacionales que compararon las mediciones de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL colesterol en el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo en gestantes normotolerantes y gestantes con DMG, obtienen que en gestantes con DMG existe correlación entre los niveles de triglicéridos y la resistencia a la insulina en todos los trimestres del embarazo (45) y que aumenta a medida que avanza la gestación. En nuestro estudio hemos obtenido correlación entre la resistencia a la insulina estimada por el HOMA-IR y los niveles de triglicéridos, siendo mayores ambos en gestantes con DMG, con una $p < 0,01$, rho de Pearson.

Respecto al estudio de función hepática, al analizar los parámetros bioquímicos basales obtuvimos mayores concentraciones plasmáticas de enzimas hepáticas ALAT y ASAT en gestantes con DMG, con una $p = 0,028$ y $p = 0,048$ respectivamente, resultado similar al reportado por Meyer et al. (118),

En el estudio de Torgersen et al. observaron que existe correlación positiva entre los niveles de enzimas hepáticas, el contenido de grasa visceral y la concentración basal de insulina (48), resultados que apoyan a los que hemos obtenido en las gestantes con DMG, con mayor BMI, HOMA-IR y concentración de transaminasas.

El incremento de enzimas hepáticas puede ser reflejo de la insulinoresistencia y la incapacidad para frenar la gluconeogénesis hepática (35). Por otra parte, el incremento de cortisol durante el embarazo estimula también la gluconeogénesis en hígado y riñón (115).

En el estudio de Gómez-Sámano et al. observaron correlación entre los niveles de ALAT y la resistencia hepática estimada por el índice HIRI (46). No obtuvieron asociación en caso de la ASAT.

En cuanto al cortisol, se obtienen una concentración basal superior en gestantes con DMG frente a normotolerantes, con un valor de $25,17 \pm 5,56$ frente a $29,22 \pm 6,38$ $\mu\text{g/dL}$, $p < 0,01$, t de Student.

Al poseer efecto antiinsulínico en tejidos periféricos, colabora también a aumentar la glucemia plasmática. Favorece la degradación de proteínas y aumenta por tanto la liberación de aminoácidos a la sangre, muchos de los cuales son utilizados como sustrato de la gluconeogénesis. También tiene efecto lipolítico. En conjunto, se incrementan los niveles de glucemia disponibles para el feto, tal como establecieron Gerich et al (115).

Praveen et al., observaron que el peso corporal se correlaciona inversamente con la concentración plasmática de cortisol matutino, y que la aparición de GBA se relacionaba con mayores niveles de cortisol (123). En nuestro estudio, las gestantes con DMG presentaban mayores concentraciones basales de cortisol y mayor BMI que las gestantes normotolerantes.

Tras SOG, las gestantes con DMG se caracterizaron por mayores niveles de glucemia post-SOG en todos los tiempos, mayor AUC y glucemia máxima ($p < 0,01$, t de Student). La respuesta de insulina e incretinas también fue distinta.

Partiendo de una insulina basal similar en ambos grupos, se observa una mayor respuesta en gestantes normotolerantes en los primeros 30 min, incrementado en más de un 600 % su valor inicial.

Se observa una secreción menos eficiente estimada por el índice IGI en gestantes con DMG. La primera fase de la secreción de insulina está marcadamente deteriorada en relación con el grado de hiperglucemia presente y esto conlleva una menor sensibilidad (ISI) aunque no llega a ser significativa. En cuanto a una mayor resistencia tanto a nivel hepático como muscular, no hemos podido demostrar diferencia entre grupos. No obstante, tales hallazgos sugieren que el deterioro de la secreción de insulina no frena la producción de glucosa hepática.

En el estudio realizado por Lencioni et al. obtuvieron concentraciones de insulina tras SOG 100 gramos similares en ambos grupos (159), resultado obtenido en nuestro estudio. Además, la respuesta 0-30 min fue superior en gestantes normotolerantes tal y como hemos observado.

La respuesta de GLP-1 y GIP también fue diferente entre grupos. Se obtiene un mayor incremento 0-30 min de GLP-1 en gestantes con DMG y una mayor concentración de GIP a la hora, es decir, una mayor secreción de incretinas en gestantes con DMG. No obstante, no estimula adecuadamente la respuesta, pues obtenemos una mayor respuesta y concentración en gestantes normotolerantes.

Nauck et al. demostraron que estas hormonas contribuyen significativamente a la liberación postprandial de insulina en personas sanas, mientras que en pacientes con DM2, este efecto se reduce notablemente (142). En nuestro estudio, aun obteniendo concentraciones mayores de insulina post-sobrecarga, la respuesta inicial fue notablemente superior en gestantes normotolerantes.

En el estudio de Bonde comparando 8 gestantes normotolerantes y 11 con DMG, evaluaron la respuesta tras SOG de 75 gramos en el tercer trimestre de embarazo de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP, calculando el AUC tras SOG. Obtiene resultados similares a los que hemos hallado con

diferencia significativa en el AUC de glucosa y no en el AUC de insulina (163). A nivel basal no se observa diferencia en los niveles de insulina y GIP, resultado similar al que hemos obtenido.

En caso del GLP-1, las gestantes con DMG parten de menor concentración de la incretina, con un valor promedio de $16,09 \pm 4,2$ pg/mL frente a $23,8 \pm 8,2$ pg/mL en normotolerantes, resultado que discrepa con el que hemos observado, pues no obtenemos diferencia en la concentración basal. Por otra parte las concentraciones obtenidas en nuestro grupo de estudio han sido inferiores con un valor basal de GLP-1 de $9 \pm 5,25$ pg/ml en DMG frente a $8,44 \pm 4,67$ pg//mL gestantes normotolerantes.

Tras SOG, obtienen que existe una respuesta distinta estimada por AUC entre gestantes normotolerantes y con DMG, tanto en la glucosa como en los valores de AUC de insulina, GLP-1 y GIP con diferencia significativa en todos los casos.

El AUC de glucosa calculado es superior en gestantes con DMG resultado similar al que observamos en nuestro grupo de gestantes Y el AUC de insulina también es superior en DMG.

En cuanto a la respuesta de incretinas, obtienen que el AUC de GLP-1 es menor en DMG pero en el caso del GIP, la respuesta fue superior en gestantes normotolerantes. En caso del GIP se obtiene una $p=0,047$ y en el GLP-1 se obtiene una p cercana a la significación de 0,076.

Dichos resultados discrepan con los resultados que hemos obtenido, pues en el caso del GLP-1, las gestantes con DMG se obtienen mayores concentraciones de incretina en los tiempos 30 y 60 min, además el AUC fue superior con una p cercana a la significación de 0,075.

En cuanto al GIP, sí obtuvimos un resultado similar al de Bonde et al. con concentraciones de GIP y AUC superior en gestantes con DMG.

Lencioni et al. (159) obtienen que a nivel basal las concentraciones de glucosa e insulina son similares entre gestantes con DMG y gestantes normotolerantes. Tras SOG 100 gramos y 3 horas de duración, las

concentraciones de glucemia son superiores en gestantes con DMG y en todos los tiempos.

En cuanto a la insulina, las concentraciones son mayores en gestantes con DMG pero no obtienen diferencias entre grupos tras la SOG. En nuestro estudio, obtuvimos resultados similares con mayores concentraciones en DMG pero sin ser significativa.

En caso del GLP-1, obtienen concentraciones basales también similares entre ambos grupos y que tras SOG la respuesta únicamente difiere a los 180 min.

Calculan el cociente entre GLP-1 y glucosa en todos los tiempos y obtienen una mayor respuesta de GLP-1 frente a la hiperglucemia en gestantes normotolerantes en todos los tiempos post-SOG.

En comparación a nuestro estudio, calculamos la velocidad de secreción de GLP-1 en los primeros 30 min, con un resultado distinto al que obtienen Lencioni et al., pues en gestantes normotolerantes, la respuesta a la situación de hiperglucemia fue significativamente inferior.

Cypryk et al. a diferencia de los autores citados y de nuestros resultados, obtienen diferencia en los niveles de GLP-1 basal entre gestantes con DMG y normotolerantes (164).

Valsamakis y colaboradores observan que existe una correlación negativa entre los niveles basales de GLP-1 y la medida de circunferencia abdominal fetal y el peso al nacer (160). En nuestro estudio, no observamos correlaciones entre el GLP-1 y los resultados adversos en el recién nacido ni en la madre. En cuanto al GIP, no obtienen cambios estadísticamente significativos en los niveles plasmáticos de GIP tras SOG. En nuestro estudio tampoco observamos diferencia en la respuesta entre grupos.

La mayor parte de estudios sobre incretinas se centran en la respuesta de GLP-1, sin embargo, no se ha evaluado en profundidad la aportación del GIP.

En el estudio realizado por Hoon et al. no encontraron diferencias en la secreción de GLP-1 entre las pacientes con DMG y normotolerantes. Los

niveles de GIP sí estaban aumentados en DMG aunque no se observó un incremento en la secreción de insulina (162).

En el estudio realizado por Bonde et al. añaden que es el propio embarazo y los cambios hormonales los que originan una reducción postprandial de la secreción de GLP-1 (más pronunciada en las pacientes con DMG) y que se normalizan después del parto (163). Dicho resultado es contrario al obtenido en nuestro estudio.

En contraste respuestas postprandiales de GIP parecen no verse afectadas por el embarazo, siendo mayor en pacientes con DMG (165).

También se evaluó la correlación existente entre la glucosa, insulina, GLP-1, GIP, cortisol y hormona del crecimiento a nivel basal (Tabla 12).

Se observó que los niveles de glucemia basal se correlacionan significativamente con los niveles de insulina basal, siendo una asociación directa ($p < 0,01$, rho de Pearson). En cuanto al GLP-1, se observa una correlación inversa con la glucemia basal, con una p cercana a la significación de 0,066, rho de Pearson.

En el caso de la insulina basal se obtiene asociación tanto con la glucemia basal (directa) como con el GIP (directa) y la hormona del crecimiento (inversa).

El papel del GIP en la homeostasis de la glucosa no es tan claro como la participación del GLP-1, pero sí está demostrada la capacidad del GIP para inducir la secreción de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa (133), resultado que apoya nuestros hallazgos, pues existe una correlación positiva entre los niveles de insulina y GIP basales. En comparación con el GLP-1, el GIP posee un menor efecto sobre la liberación de insulina desde las células pancreáticas, aunque en los adipocitos, se ha detectado una amplia presencia de receptores y se sabe que es capaz de estimular la lipoproteinlipasa y la producción de ácidos grasos (138,139). No obstante, en nuestros resultados, no observamos asociación entre la insulina y el GLP-1 pero sí con el GIP, posiblemente al tratarse de gestantes, pues en DM2 es clara la relación entre el GLP-1 y la insulina.

También, hemos obtenido una asociación negativa entre la insulina y la hormona del crecimiento a nivel basal. Como hormona contrainsulínica, entendemos que éste hallazgo es predecible, y que el efecto hiperglucemiante de la GH se inhibe cuando existe una respuesta eficiente de insulina. Meyer et al. (118) evaluaron la influencia de hormonas como el glucagón, el cortisol y la hormona del crecimiento como intermediarios responsables en el incremento de glucosa plasmática. Aunque no observamos correlación directa significativa entre la glucemia y la concentración basal de GH, sí existe relación inversa entre la hormona del crecimiento y la insulina, pues a mayor concentración de glucemia, mayor es la concentración basal de insulina que inhibe el circuito feed-back negativo de la GH sobre la misma.

Dicha correlación negativa de la hormona del crecimiento con la insulina, también se obtiene con el GIP.

- ❖ Obtenemos que existe asociación positiva entre los niveles basales de glucosa e insulina.
- ❖ Observamos correlación directa de la insulinemia basal con el GIP e inversa con la concentración de GH.
- ❖ Según nuestros resultados en gestantes, el GIP posee un efecto potenciador de la secreción de insulina y que se mantiene en situación de hiperglucemia, observándose una mayor secreción de insulina proporcional a la concentración de glucemia plasmática.

Tras SOG, evaluamos la asociación entre la concentración pico de glucosa, insulina, GLP-1 y GIP (Tabla 15).

La glucemia máxima se correlacionó positivamente tanto con la insulina como con el GLP-1 y GIP, con una significación inferior a 0,01, rho de Pearson en todas las asociaciones. Dicho hallazgo confirma que la llegada de glucosa al intestino estimula la secreción de incretinas, GLP-1 desde las células L y el GIP de las células K (119) y que dicho incremento estimula a su vez la secreción de insulina. Con niveles de insulina elevados, el GLP-1 aumenta la captación tisular de glucosa y reduce la secreción de glucagón de las células alfa pancreáticas (147) con un comportamiento glucosa dependiente.

A diferencia de los hallazgos a nivel basal, en donde la correlación entre la glucosa y la concentración de GLP-1 no llega a ser significativa, tras SOG, se obtiene una asociación directa con una $p=0,037$, rho de Pearson.

Como ya hemos comentado, la implicación del GLP-1 en la fisiopatología de la DM2 es más conocida y alrededor de dos tercios de la respuesta de la insulina a una SOG se debe al efecto potenciador de las incretinas. Un estudio sobre los efectos de GLP-1 y GIP en pacientes diabéticos ha revelado que la secreción de GIP es casi normal y la secreción de GLP-1 está disminuida, conservando el efecto insulínico en caso del GLP-1, mientras que el efecto de GIP se reduce en gran medida (141). En otro estudio realizado en pacientes con DM2, la secreción de GIP se mantiene normal o incrementada. Sin embargo, la capacidad de respuesta del páncreas endocrino a GIP se reduce considerablemente (142). Dicho resultado, es discordante con nuestros hallazgos, pues hemos observado que existe correlación tanto a nivel basal como en la respuesta a la hiperglucemia.

Christensen et al., evaluaron los efectos del GIP sobre las concentraciones plasmáticas de glucagón e insulina. Se obtiene que en situaciones de euglicemia e hiperglicemia se produce un incremento en la liberación de insulina sin mediación del GIP (140). En gestantes,

observamos que a nivel basal no existe correlación significativa entre la glucemia y el GIP, pero tras la llegada de glucosa a nivel intestinal se incrementa de manera considerable la secreción de GIP ($p < 0,01$, rho de Pearson). En cuanto a la insulina, hemos obtenido correlación con el GIP tanto a nivel basal como tras SOG, por lo que podría existir una mediación directa del GIP en el incremento de concentración plasmática de insulina en gestantes.

- ❖ La glucemia máxima se correlacionó positivamente tanto con la insulina como con el GLP-1 y GIP, con una significación inferior a 0,01, rho de Pearson en todas las asociaciones.
- ❖ En gestantes, se observa correlación positiva entre la insulina y el GIP, tanto a nivel basal como tras SOG.
- ❖ Se obtiene que existe asociación inversa entre la insulina y la GH.

- ❖ En gestantes normotolerantes o con DMG partimos de concentraciones similares de glucosa e insulina. Tras SOG, aun obteniendo mayores concentraciones en DMG, la respuesta inicial de insulina en los primeros 30 min fue menor en gestantes con DMG.
- ❖ En gestantes con DMG se obtiene menor secreción eficiente de insulina (IGI) y menor funcionalidad β pancreática estimada por el índice de disponibilidad DI-ISI. La tolerancia global a la SOG fue menor (GT peak).
- ❖ La concentración de colesterol y triglicéridos es mayor en gestantes con DMG y se correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina.
- ❖ Mayores concentraciones de enzimas hepáticas ALAT y ASAT en gestantes con DMG pueden ser reflejo de la incapacidad de la insulina de frenar la gluconeogénesis hepática.

❖ Aun partiendo de concentraciones similares de GLP-1 y GIP, la respuesta fue mayor en gestantes con DMG, con mayores concentraciones e incremento 0-30 min. No obstante, no se estimula adecuadamente la respuesta de insulina, ya que obtenemos un mayor incremento 0-30 min en gestantes normotolerantes con menor respuesta de incretinas.

Por otra parte, la respuesta a la SOG en gestantes normotolerantes frente a gestantes con DMG, puede ser estimada a través de índices derivados de la SOG y que pone de manifiesto que aun obteniéndose mayores concentraciones de insulina e incretinas en gestantes con DMG, existe un mecanismo fisiopatológico que lleva a una respuesta deficiente frente a la hiperglucemia en éste grupo de gestantes.

En relación a la tolerancia glucídica, obtenemos que existe diferencia significativa por el GT peak. También la secreción fue distinta, con un valor superior del índice de secreción IGI en gestantes normotolerantes. Con el índice de disposición DI-ISI observamos una menor funcionalidad global de la célula β pancreática en DMG, con un valor cercano a la mitad del valor obtenido en gestantes normotolerantes.

No tenemos constancia de que se hayan evaluado previamente los índices citados en gestantes durante la SOG 100 gramos. En el estudio de Nolfé et al. evaluaron dichos parámetros en sujetos normotolerantes y atendiendo al patrón de respuesta y no al diagnóstico de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. (34). Obtuvieron diferencias significativas en los índices citados siendo mejor la respuesta y la tolerancia en patrones complejos y multifásicos. Se obtiene un GTpeak entre 1,89-1,04. En nuestro estudio, atendiendo al diagnóstico de DMG, obtenemos un GT peak entre 0,65-2,26 en gestantes normotolerantes y un valor de 0,19-0,34 en DMG.

Correlaciona patrones más simples con mayor intolerancia, obteniéndose valores menores de GTpeak en patrones monofásicos y que aumenta a medida que se obtiene un patrón de respuesta más complejo.

En nuestro estudio obtenemos diferencia en los índices citados entre el patrón de respuesta retardado, normal e invertido con una tolerancia global similar.

En gestantes con DMG se obtiene un valor menor de GT peak, una menor secreción efectiva de insulina y un menor índice de disposición, el cual engloba tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina.

Dichos resultados concuerdan con los hallazgos de que en gestantes con DMG se obtiene una menor incremento 0-30 min de insulina.

El índice MISI que evalúa la sensibilidad a la insulina a nivel de músculo esquelético y refleja la fase de retorno de la glucemia a una concentración cercana a niveles fue inferior en gestantes con DMG. Se obtiene una pendiente negativa de $-0,0085$ vs $-0,0062$. Aun no pudiendo demostrar la diferencia se observa que los valores son distintos entre ambos grupos ($p=0,325$). La obtención de una pendiente negativa más suave en gestantes normotolerantes supone un retorno de glucemias más paulatino a niveles cercanos a los basales a las 3 horas post-SOG. En nuestro conocimiento, no hemos encontrado estudios que evalúen el índice MISI en gestantes. En sujetos no gestantes, el estudio de Blanco-Rojo et al. en pacientes con distintos grados de resistencia hepática y/o muscular, observaron resultados similares, con menores valores del índice MISI a medida que se incrementa la resistencia a la acción de la insulina a nivel muscular (24).

El índice DI-ISI estima la contribución conjunta de la secreción de insulina estimada por el índice IGI en la fase inicial de respuesta a la SOG (0-30 min) y la posterior sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos calculada por el índice ISI. No se obtuvieron diferencias significativas en los índices individuales. No obstante con la evaluación conjunta de ambos índices a través del índice DI-ISI obtenemos diferencia entre gestantes

normotolerantes y gestantes con DMG, con un valor promedio de $2,19 \pm 1,05$ en DMG y más del doble en normotolerantes $5,04 \pm 2,64$.

Tratándose de un índice que refleja tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina, obtenemos que en gestantes con DMG se requiere mayor secreción de insulina para regular la glucemia post-carga con diferencia significativa en la glucosa post-SOG en todos los tiempos. En el estudio de Lind et al. observaron que aun siendo similares las concentraciones de glucemia post-SOG independiente de la semana de gestación, sí se obtuvo diferencia en la respuesta de insulina en los tiempos de muestreo (32). En nuestro estudio se puede observar que la cantidad de insulina necesaria para regular el aumento de glucemia en los primeros 30 min es superior en gestantes con DMG. Se puede atribuir a que en gestantes con DMG existe una menor funcionalidad de la célula β pancreática, ya que no existen diferencias en la concentración inicial de insulina pero sí en la respuesta.

- ❖ En gestantes con DMG se obtiene un valor menor de GT peak, una menor secreción efectiva de insulina y un menor índice de disposición, el cual engloba tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina.
- ❖ En DMG hay resistencia insulínica tanto basal (HOMA_IR) como tras SOG (ISI), observándose una respuesta pobre/lenta de insulina (con un pico de insulina siempre superior a los 30 min, un incremento 0-30 min menor, IGI menor, peor tolerancia (GTpeak menor) y peor disponibilidad (menor DI-ISI), (desregulación de la secreción de insulina). Todo esto a pesar de una respuesta de incretinas mayor (0-30 min).
- ❖ Se obtiene que el GTpeak es el parámetro con mayor sensibilidad y la variable que mejor se relaciona con DMG. Con un punto de corte de 0,35 tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 75%.
- ❖ La obtención de una pendiente negativa más suave en gestantes normotolerantes supone un retorno de glucemias más paulatino a niveles cercanos a los basales a las 3 horas post-SOG.

5.6. Patrones en sujetos normotolerantes.

Otro modo de caracterizar la respuesta a la SOG en gestantes normotolerantes, es evaluando separadamente la fase de ascenso hasta el pico de glucemia, que generalmente se produce a los 60 min y la fase de descenso hasta las 3 horas, alcanzando una concentración de glucemia cercana a la glucemia basal.

Para ello evaluamos el principio de la curva, siguiendo la línea de investigación de Zhou et al. (96) y definimos los patrones como crecientes o decrecientes en función de las glucemias a los 30 y 60 min.

Para el final de la curva, seguimos la clasificación del estudio de Tschritter et al (95), pero modificada, en nuestro caso se clasificaron atendiendo a los tiempos 60 y 120 min en vez de a los 60 y 90 min post-SOG.

❖ Principio de curva. Creciente, decreciente.

El patrón creciente se caracteriza por mayor concentración de glucosa en todos los tiempos, mayor AUC de insulina y tiempo hasta el pico. En los parámetros relacionados con la insulina se obtiene la situación inversa, menor insulinemia 60 min, AUC de insulina, tiempo hasta e pico de insulina e incremento 0-30min, lo que se traduce en una respuesta lenta de insulina.

En gestantes normotolerantes, las características antropométricas y los resultados obtenidos en las magnitudes basales fueron similares entre patrones crecientes y decrecientes. Es tras la SOG donde observamos una respuesta metabólica distinta dentro de la normotolerancia.

La frecuencia de patrones crecientes fue de 54,7% y un 45,3% de decrecientes.

La respuesta de insulina fue distinta, con un pico tardío en el 95% de gestantes con patrón creciente.

El tiempo hasta el pico de incretinas se produce en un porcentaje similar entre los tiempos 30 y 60 min en ambos grupos.

Zhou y colaboradores obtienen que las curvas de respuesta en sujetos normotolerantes son distintas a las curvas obtenidas en pacientes con DM o intolerantes (96). Observan que los pacientes normotolerantes desarrollan curvas decrecientes (pico máximo a los 30 min), mientras que en los otros dos casos eran curvas crecientes en los que el pico máximo se produce a la hora de la prueba. Además las concentraciones de glucosa en todos los tiempos eran inferiores. En nuestro estudio hemos obtenido que el 100% de las gestantes con DMG tenían una curva creciente de glucosa ($p < 0,01$, Chi2) y que corrobora el resultado obtenido por Zhou.

En gestantes normotolerantes obtenemos una frecuencia parecida de patrones crecientes y decrecientes, un 56,67% y 45,33% respectivamente.

El análisis de la fase inicial de la curva nos lleva a caracterizar a los patrones crecientes como patrones con cierto grado de resistencia a la acción de la insulina que lleva a mayores concentraciones de glucemia en todos los tiempos y una respuesta lenta de insulina, menor velocidad de secreción estimada con el incremento 0-30 min y menor concentración en los tiempos 30 y 60 min que se traduce en menor secreción global (AUC). Dichos resultados coinciden con una menor secreción de GLP-1 y menor respuesta inicial eficaz (menor incremento 0-30). Además, el tiempo que tardan en alcanzar el pico máximo también es superior.

En cuanto al GIP obtuvimos diferencia significativa en la variable tiempo hasta el pico, superior en gestantes con patrón creciente.

Las gestantes normotolerantes con patrón creciente parecen tener una peor respuesta a la SOG y control de las glucemias post-sobrecarga.

Dicha situación hace que estas gestantes tengan un menor valor de GT peak ($p = 0,01$, t de Student), un menor índice de secreción IGI (menor

cantidad de insulina) y menor disposición, DI-ISI (menor funcionalidad de la célula β pancreática).

En relación a las variables perinatales, no obtuvimos diferencia significativa en los parámetros evaluados, pero se observa una mayor frecuencia de parto por cesárea y un mayor peso ajustado en los recién nacidos de gestantes con patrón creciente.

- ❖ En nuestro estudio hemos obtenido que el 100% de las gestantes con DMG tenían una curva creciente de glucosa ($p < 0,01$, Chi2).
- ❖ El análisis de la fase inicial de la curva nos lleva a caracterizar a los patrones crecientes como patrones con cierto grado de resistencia a la acción de la insulina que lleva a mayores concentraciones de glucemia en todos los tiempos y menor respuesta de insulina, menor valor de incremento 0-30 min y menor AUC. Dichos resultados coinciden con una menor secreción de GLP-1 y menor respuesta inicial eficaz (menor incremento 0-30). Además, el tiempo que tardan en alcanzar el pico máximo también es superior.
- ❖ La inclusión del tiempo 30 min y el análisis de la fase inicial aportan información importante sobre la respuesta a la SOG, la cual es distinta entre patrones crecientes y decrecientes.

❖ Parte final de la curva. Retardado, normal e invertido.

Siguiendo la línea de investigación de Tschritter clasificamos las curvas atendiendo a la parte final de la curva en gestantes normotolerantes (95). Se introduce una modificación del índice de forma de éste grupo de investigadores y en nuestro estudio se emplea el tiempo 60 y 120 min.

Al ser una SOG 100 gramos de 3 horas a diferencia del estudio de Tschritter que fue 75 gramos y dos horas, evaluamos también la presencia de un primero pico de glucemia 30-60 y un segundo pico a los 180 min, definido como patrón invertido.

El patrón más frecuente es el patrón normal, sin embargo, los resultados obtenidos en el patrón retardado e invertido fueron llamativos. Se observa que el 17,30 % y el 12% de gestantes desarrolla un patrón anormal retardado e invertido respectivamente.

No obtuvimos diferencia estadística en los datos antropométricos, pero observamos que las gestantes con patrón invertido se caracterizan por mayor edad, glucemia basal, glucemia post SOG 50 gramos y glucemia media durante el embarazo. En contraposición, observamos que las gestantes con patrón retardado tenían menor glucemia basal, glucemia a la hora tras el test de O'Sullivan y glucemia media tanto en el primer trimestre de gestación como en todo el embarazo.

Se obtiene una mayor glucemia basal previa a la SOG 100 gramos ($p=0,139$, DMS), insulina basal ($p=0,73$, DMS) y mayor índice de resistencia HOMA-IR ($p=0,41$, DMS) en gestantes con patrón invertido. En gestantes con patrón retardado obtuvimos menor glucemia basal el día de la SOG 100 gramos, índice HOMA-IR e insulina basal.

Tras SOG 100 gramos, son las gestantes con patrón invertido las que desarrollan un pico de glucemia más temprano a los 30 min y se produce en el 77,8% de las mismas ($p<0,01$, Test de Anova). La respuesta es también más rápida con un incremento 0-30 de glucosa mayor en relación al patrón

normal y retardado ($p=0,039$, DMS). También observamos que eran las que tenían menor AUC de glucosa ($p=0,049$, DMS).

No obtuvimos diferencias estadísticas en los parámetros que valoran la respuesta de insulina, sin embargo, es en el patrón invertido en el que se produce una respuesta pobre frente a la situación de hiperglucemia, pues se produce el menor incremento 0-30 min en relación a gestantes normotolerantes con patrón normal y retardado.

No observamos diferencias en los índices de tolerancia glucídica, secreción y sensibilidad periférica a la insulina.

La respuesta de GLP-1 fue rápida en gestantes con patrón invertido alcanzando mayores concentraciones en los tiempos evaluados. A los 30 min se alcanza casi el doble de concentración en comparación al patrón retardado.

Se obtiene diferencia en la secreción de GIP y al igual que en el GLP-1 muy brillante en el patrón invertido en contraposición al patrón retardado.

Christensen et al. observan que el GIP posee un efecto estimulante sobre la secreción de insulina y glucagón dependiente de la glucemia de forma inversamente proporcional (140). Dichos resultados coinciden con los que hemos obtenido, pues en gestantes con patrón invertido se produce una mayor respuesta de incretinas y se obtiene un menor AUC de glucosa.

Abdulghani et al. clasificaron a los pacientes en monofásicos ($\text{glu60 min} > \text{glu120 min}$) y bifásicos ($\text{gluc60 min} < \text{gluc120 min}$) y lo relacionaron con el desarrollo de DM2 a largo plazo (98). Según los resultados obtenidos los sujetos normotolerantes cuyos niveles de glucosa descienden lentamente hacia concentraciones basales, tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 en comparación a los sujetos con disminución rápida de niveles (curva monofásica). Dicho estudio se realiza con una SOG 75 gramos durante dos horas, con lo que relacionan el patrón retardado con peor pronóstico de DM2. En nuestro estudio, al contemplar un nuevo patrón de respuesta atendiendo al tiempo 180 min (patrón invertido) observamos que son pacientes con mayor índice HOMA-IR. El menor AUC de glucosa es debido a

una respuesta muy rápida de insulina e incretinas que mantiene bajos niveles de glucemia postprandiales pero con mayor resistencia a su acción. El índice HIRI fue también superior en este grupo de pacientes, aun no observando diferencia estadística $p=0,33$, la hiperglucemia final reactiva es posiblemente debida a que se establece una mayor resistencia a la acción de la insulina a nivel hepático e incapaz de frenar la gluconeogénesis.

El patrón retardado con mayores glucemias y menor secreción de insulina, se caracteriza por un retorno más paulatino al estado basal y con un valor global de secreción y sensibilidad estimada por el índice DI-ISI mayor, es decir, una respuesta más eficiente dentro del grupo de normotolerantes. Es también el patrón con menor índice de resistencia hepática HIRI.

En un estudio previo en nuestro Hospital, observamos que las pacientes con patrón retardado se diagnostican de DMG con una prevalencia distinta a las de patrón normal. Las pacientes con este patrón se diagnosticaron de DMG en un 34% frente a un 16,2% en el de patrón normal (104).

Según nuestros resultados, el comportamiento del patrón retardado en sujetos con DMG y sujetos normotolerantes es distinto. Existe una alta prevalencia de patrón retardado dentro del grupo de DMG y relacionado directamente con la insulinoresistencia. En este caso sí se pudo relacionar el patrón retardado con mayor probabilidad de DM2 al igual que Abdulghani, no obstante, en sujetos normotolerantes obtenemos un efecto contrario y mayor sensibilidad a la insulina.

- ❖ Se observa que el 17,30% y el 12% de gestantes desarrolla un patrón anormal retardado e invertido en sujetos normotolerantes.
- ❖ Consideramos el patrón normal como una respuesta intermedia en gestantes normotolerantes, el patrón retardado se correlaciona con mayor sensibilidad y el invertido con cierto grado de resistencia a la insulina y que podría relacionarse con una futura intolerancia glucídica o DM2.
- ❖ En el patrón invertido se observa un pico de glucemia más temprano y a los 30 min en el 77,8% de las mismas ($p < 0,01$, Test de Anova). La respuesta es también más rápida con un incremento 0-30 de glucosa mayor en relación al patrón normal y retardado ($p = 0,039$, DMS) y menor AUC de glucosa
- ❖ Según nuestros resultados, el comportamiento del patrón retardado en sujetos con DMG y sujetos normotolerantes es distinto. Existe una alta prevalencia de patrón retardado dentro del grupo de DMG y relacionado directamente con la insulinoresistencia. En sujetos normotolerantes obtenemos un efecto contrario y mayor sensibilidad a la insulina.

6. Conclusiones

1. En gestantes con DMG se obtiene menor tolerancia (GTpeak), menor secreción eficiente de insulina (IGI) y menor eficiencia estimada por el índice de disponibilidad DI-ISI.
2. El GT peak es el parámetro con mayor sensibilidad para diagnosticar DMG. Con un punto de corte de 0,35 tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 75%.
3. Tras SOG, la concentración de glucosa máxima se correlaciona positivamente con la concentración máxima de insulina, GLP-1 y GIP. En los valores basales se observa correlación positiva entre glucemia e insulina y entre insulinemia y GIP.
4. La respuesta incrementada de incretinas en gestantes con DMG no estimula adecuadamente la respuesta de insulina, que se produce de forma más tardía. La velocidad de secreción (incremento 0-30 min) de insulina es mayor en gestantes normotolerantes con menor concentración de incretinas.
5. El análisis de la fase inicial de la curva nos lleva a caracterizar a los patrones crecientes como patrones con una secreción lenta de insulina, mayores concentraciones de glucemia, menor respuesta de insulina (esto solo en NGT), menor valor de incremento 0-30 min y menor AUC. Con el tiempo hasta el pico se podría discriminar a gestantes con una secreción lenta de insulina como patrones crecientes.
6. En nuestro estudio, el 100% de las gestantes con DMG tenían una curva creciente de glucosa, concordante con la insulinoresistencia observada en las curvas de forma creciente.
7. El patrón retardado (17,30% de gestantes normotolerantes) se correlaciona con mayor sensibilidad a la insulina y el invertido (12% de gestantes normotolerantes) con cierto grado de resistencia a la insulina.
8. En el patrón invertido se observa un patrón inicial decreciente en el 77,8% de las pacientes. La respuesta es también más rápida con un

incremento 0-30 min de glucosa mayor en relación al patrón normal y retardado ($p=0,039$, DMS) y menor AUC de glucosa.

9. La inclusión del tiempo 30 min en la SOG pone de manifiesto una respuesta metabólica distinta entre gestantes, ya sea atendiendo al diagnóstico de DMG como a la forma de la curva.
10. La preparación previa a la prueba y las variables antropométricas no se correlacionan con la obtención de un determinado patrón de respuesta.
11. En nuestro estudio no podemos demostrar que la forma de la curva se correlacione con las variables perinatales evaluadas en el recién nacido.
12. Tanto las enzimas hepáticas como el colesterol total y triglicéridos en mujeres con DMG, se asocian con la resistencia a la insulina.

7. Anexos

Anexo 1. Proyecto de Investigación.



Hospital Universitario
La Paz

Comunidad de Madrid

IdiPAZ
Instituto de Investigación
Hospital Universitario La Paz

Estudio: Evaluación del eje entero-insular en relación a la aparición de patrones anormales durante la sobrecarga oral de glucosa en gestantes

Investigador principal: Dra. Myriam Ben Abdelhanin,

Co-investigadores: Dr. Rubén Gómez Rioja, Dra. Cristina Grande Aragón, Dr. Antonio Buño Soto, Dra. Lucrecia Herranz de la Morena, Dr. Luis Felipe Pallardo Sánchez, Dra. M^a Ángeles Burgos Martín

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propuesta de participación en el estudio

Se le invita a participar en este estudio porque el resultado de su prueba inicial para descartar la presencia de diabetes durante el embarazo ha resultado positiva. Para confirmar el diagnóstico, es necesario efectuar una nueva prueba consistente en 3 extracciones de sangre sucesivas después de haber ingerido un preparado líquido con glucosa. Esta prueba se denomina « sobrecarga oral de glucosa »

Los médicos que figuran en el encabezamiento, están intentando averiguar si una variación de los resultados que se observa con frecuencia (1 de cada 5 pacientes), denominada « patrón de curva retardada » es un problema de la forma de realización de la prueba o un tipo de respuesta anormal que pudiese necesitar especial investigación o tratamiento.

Riesgos de su participación:

La prueba que se realizará es la indicada por su médico para el diagnóstico de diabetes gestacional, en la misma forma que se realiza en las pacientes de este hospital no participantes en el estudio. Como única diferencia en caso de participar en el estudio se obtendrá una muestra de sangre extra a los 30 minutos de la ingesta además de las 3 muestras habituales a los 60, 120 y 180 minutos

En caso de observarse un patrón de respuesta retardada se le solicitará la repetición de la sobrecarga de glucosa pasada una semana para confirmar el diagnóstico.

En caso de participar en el estudio se le extraerán varios tubos de sangre de 5 mL que no haría falta normalmente para el seguimiento de su embarazo y que se utilizarán para investigar factores hormonales relacionados con el control de la glucosa y que no se investigan de forma habitual, pero que

pueden ayudar a definir mejor la presencia de diabetes. Los posibles problemas derivados de una extracción de sangre son mínimos; se limitan a la posibilidad de hematoma o dolor en la zona después de la extracción. Siempre que sea posible se intenta reducir al mínimo las molestias de pinchazos sucesivos utilizando una vía venosa temporal con un único pinchazo inicial con catéter, del que se pueden ir recogiendo las muestras sucesivas sin nuevo pinchazo. La cantidad de sangre extra obtenida para el estudio es aproximadamente de 20 mililitros.

No son previsibles riesgos para el feto. La seguridad de la SOG para el feto está probada por el uso habitual desde hace más de 20 años en el diagnóstico de diabetes gestacional.

Beneficios de su participación:

Aunque no es previsible la obtención de beneficio directo por su participación en este estudio, La comprobación de la SOG y las determinaciones añadidas permiten definir con mayor seguridad el diagnóstico de diabetes gestacional en caso de resultar positivo el resultado. El seguimiento propuesto en este caso será el mismo que se realiza en las pacientes con diabetes gestacional no participantes en el estudio, con seguimiento en la consulta monográfica del Hospital La Paz.

Participación voluntaria

Su decisión es voluntaria y debe ser tomada libremente. La decisión que tome no afectará a la relación con su médico, y seguirá recibiendo la mejor atención médica y tratamiento posible. Asimismo, su médico podrá retirarle del estudio en cualquier momento, si considera que ello es lo más apropiado para usted. Por ello, lea esta hoja informativa con atención y en caso de que le surjan dudas solicite a su médico una explicación más amplia al respecto.

Si decide aceptar, usted podrá retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio, teniendo derecho al acceso, confirmación, rectificación o cancelación de sus datos sin tener que dar explicaciones.

Procedimiento

Está previsto recoger muestras de 100 embarazadas que están en circunstancias parecidas a las suyas, y que como usted, son atendidos en el Hospital Universitario La Paz y sus Centros de Especialidades.

Recogida de datos

Los datos de este estudio serán recopilados en una base de datos perteneciente al hospital (Servicio de Análisis Clínicos) y a los que tiene acceso el CEIC (Comité ético de investigación clínica), se codificarán y se evaluarán para obtener unas conclusiones clínicas. Sus datos personales sólo los verá su

médico y serán analizados simplemente para los propósitos de este estudio. Se le pedirá que otorgue su consentimiento, porque su médico recogerá los datos para ser valorados.

Confidencialidad y firma del consentimiento informado

Los datos recogidos en el estudio se introducirán en una base de datos, para realizar el análisis estadístico. Su nombre o cualquier dato que permita identificarle no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo para garantizar la confidencialidad de la información. En ningún caso se le identificará en las publicaciones o comunicaciones en congresos que puedan realizarse con los resultados de este estudio.

Si usted decide que su información sea incluida en el estudio, deberá otorgar su consentimiento por escrito. Recuerde que toda la información será tratada de un modo estrictamente confidencial y que puede ejercer sus derechos a acceso, rectificación, cancelación y oposición, como recoge la ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Sus datos no serán tratados con otro fin distinto al estudio mencionado ni distribuidos a terceros.

Usted se podrá tomar el tiempo necesario para reflexionar y discutir su participación en el proyecto con personas cercanas a usted antes de darnos una respuesta. Por favor, no dude en preguntar a su médico en el estudio acerca de cualquier duda que tenga, o si desea disponer de mayor información.

Dr. Myriam Ben Abdelhanin

Unidad de Extracciones. Servicio de Análisis Clínicos

Hospital Universitario La Paz

Teléfono : 917271180

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos del
paciente_____

He leído la hoja de información sobre el estudio. “ _____ ”

He podido hacer preguntas sobre el estudio. “ _____ ”

He recibido suficiente información sobre el estudio. “ _____ ”

He hablado con el doctor _____

Comprendo que la participación es voluntaria. “ _____ ”

Comprendo que puedo solicitar la retirada del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos“ _____ ”

Presto libremente la conformidad para la participación en el estudio y para que los datos puedan ser utilizados con fines de investigación. “ _____ ”

Firma del interesado:
investigador:

Firma del

Fecha: ____/____/____
____/____/____

Fecha:

Datos y antecedentes personales

| | |
|---|--|
| FECHA: | |
| NOMBRE: | |
| NHC: | |
| FECHA DE NACIMIENTO | |
| ORIGEN: | |
| PESO: | |
| TALLA: | |
| TÉLEFONO DE CONTACTO: | |
| EMAIL: | |
| CONSULTA OBSTETRICIA | |
| HORAS DE SUEÑO: | |
| FUMADORA | |
| PRACTICA DEPORTE. HORAS. | |
| CENA; hora: tipo: Cena ligera (1 plato) cena pesada | |
| INFORMACIÓN OBSTÉTRICA (EAP) | |
| EMBARAZOS PREVIOS CON DMG DIAGNOSTICADA | |
| HISTORIA CLÍNICA/ ANTECEDENTES FAMILIARES | |

| | |
|---|--|
| FAMILIARES CON DIABETES MELLITUS | |
| FAMILIARES QUE HAYAN CURSADO EMBARAZOS CON DMG | |
| PATOLOGÍAS CRÓNICAS: | |
| ¿HA SIDO DIAGNOSTICADA DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO? | |
| SUPLEMENTOS NUTRICIONALES DURANTE EL EMBARAZO. | |
| TRATAMIENTO: | |
| ¿HA SIDO DIAGNOSTICADA DE ALGUNA ENFERMEDAD DURANTE EL EMBARAZO?: | |
| ¿HA TOMADO ALGÚN FARMACO EN LOS ÚLTIMOS 5 DÍAS? | |

Ficha de control de la paciente durante la SOG.

| MUESTRA | Debe pasar a las: | Hora extracción | ¿Molestias? |
|-------------|-------------------|-----------------|-------------|
| 30 minutos | | | |
| 60 minutos | | | |
| 120 minutos | | | |
| 180 minutos | | | |

| | |
|------------------------|--|
| FECHA: | |
| NOMBRE: | |
| NHC: | |
| Nº EPISODIO | |
| HORA inicio SOG | |
| Tiempo ingesta glucosa | |

Estado general durante la prueba de SOG 100 gramos.

| | | | | | |
|---|--|-------------------------|-------------|---------------------|--------|
| ESTADO AL FINAL DE LA SOG | | | | | |
| Nombre y Apellidos: Nº de muestra : | | nº de protocolo: | | | |
| Sensación de malestar y mareo. TUMBADA TODO EL RATO | | 1. NADA | 2.ALGO | 3.MOLESTIAS LIGERAS | 4. |
| 1. Vómitos por la toma del preparado. | | 2. Sensación de Nauseas | | | |
| ¿Cuándo se ha mareado? : vez finalizada la prueba | | Al tomar el preparado | Tras una 1h | 2h | 3h Una |
| ¿Ha permanecido en reposo entre las extracciones? En caso contrario, ¿qué ha hecho? Ej. Andar, hablar por teléfono, leer. | | | | | |
| ¿Ha tomado alguna bebida líquida o alguna sustancia azucarada? En caso afirmativo. ¿Qué ha tomado y en qué cantidad? | | | | | |
| ¿Ha seguido las indicaciones del médico y/o la enfermera para llevar a cabo ésta prueba? | | | | | |
| Observaciones: | | | | | |



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la Dra. Myriam Ben Abdelhanin del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"EVALUACIÓN DEL EJE ENTERO-INSULAR EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE PATRONES ANORMALES DURANTE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA EN GESTANTES"**, código HULP: PI-1435

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por la investigadora Myriam Ben Abdelhanin del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 18 de Enero de 2013

Firmado:
Don Antonio Gil Aguado



Nota: El Dr. Antonio Buño Soto se ausentó de la reunión durante la evaluación del proyecto

8. Bibliografía

8. Bibliografía

- 1.** Bennewitz HG. The first recorded case of diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 1989; 32(8):625.
- 2.** Guía de diabetes y embarazo. Publicado en Avances en Diabetología: Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). *Avances en Diabetología* 2015; 31(2):45-59.
- 3.** American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:S11.
- 4.** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.
- 5.** Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:346-350.
- 6.** Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003,62: 47-53.
- 7.** Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 16: 330-42.
- 8.** Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1991 Dec;40 Suppl 2:197-201.
- 9.** World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.

- 10.** Díez JJ, Grande C, Pallardo LF, De la Morena ML, Ibars MT. Detección de diabetes gestacional con la prueba de 50 gramos de glucosa: prevalencia y relación con factores de riesgo. *Med Clin* 1989;93:41-5.
- 11.** Pallardo LF, Grande C. Diabetes Gestacional. *Endocrinología* 1992;39:89-101.
- 12.** Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes*. 2015 Jul 25; 6(8):1024-32.
- 13.** National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
- 14.** Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 2002, 25:1625-1630.
- 15.** Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60.
- 16.** O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.
- 17.** Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B161-7.
- 18.** ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001, 98:525-538.
- 19.** Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009,19:674-682.

- 20.** Pallardo Sánchez LF. Adaptaciones metabólicas en el embarazo. Clasificación de la diabetes. En: Pallardo Sánchez LF, González A, Quero Jiménez J, editores. Diabetes y embarazo. Madrid: Aula Médica; 1999. p. 3-17.
- 21.** Himsworth HP. The mechanism of diabetes mellitus. II. The control of the blood sugar level. *Lancet*. 1939; 2: 65–68.
- 22.** Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Jul-Aug;19(4):259-70.
- 23.** Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014: 943162.
- 24.** Blanco-Rojo R, Alcalá-Díaz JF, Wopereis S, Pérez-Martínez P, Quintana-Navarro GM, Marín C, Ordovas JM, van Ommen B, Pérez-Jiménez F, Delgado-Lista J, López-Miranda J. The insulin resistance phenotype (muscle or liver) interacts with the type of diet to determine changes in disposition index after 2 years of intervention: the CORDIOPREV-DIAB randomised clinical trial. doi: 10.1007/s00125-015-3776-4
- 25.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
- 26.** Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul; 85(7):2402-10.
- 27.** Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp *Diabetes Care*. 1999 Sep; 22(9):1462-70.
- 28.** DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care*. 2010 Jul; 33(7):e93.

- 29.** DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979 Sep;237(3):E214-23.
- 30.** Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2001 Sep;24(9):1602-7.
- 31.** Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med.* 1994 Apr;11(3):286-92.
- 32.** Lind T. Metabolic changes in pregnancy relevant to diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal.* 1979;55(643):353-357.
- 33.** Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. The shape of plasma glucose concentration curve during OGTT predicts future risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26(4):280-6.
- 34.** Nolfé G, Spreghini MR, Wietrzykowska Sforza R, Morino G, Manco M. Beyond the morphology of the glucose curve following an oral glucose tolerance test in obese youth. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(1):107-14.
- 35.** Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2007 Jan; 30(1):89-94.
- 36.** Sluiter WJ, Erkelens DW, Terpstra P, Reitsma WD, Doorenbos H. Glucose Tolerance and Insulin Release. A Mathematical Approach: II. Approximation of the Peripheral Insulin Resistance After Oral Glucose Loading. *Diabetes* 1976 Apr; 25(4): 245-249.
- 37.** Olefsky J, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest.* 1974 Jan;53(1):64-76.

- 38.** Zimmet PZ, Wall JR, Rome R, Stimmiller L, Jarrett RJ. Diurnal variation in glucose tolerance: associated changes in plasma insulin, growth hormone, and non-esterified fatty acids. *Br Med J.* 1974 Mar 16;1(5906):485-8.
- 39.** Jarrett RJ, Baker IA, Keen H, Oakley NW. Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon, and evening. *Br Med J.* 1972 Jan 22;1(5794):199-201.
- 40.** Herranz L. Diabetes y Embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(5):228-37.
- 41.** Martin KE, Grivell RM, Yelland LN, Dodd JM. The influence of maternal BMI and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Jun;108(3):508-13.
- 42.** Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B, Hod M, Oats JJ; HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012 Apr;35(4):780-6.
- 43.** Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy—are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:515–25
- 44.** Couch SC, Philipson EH, Bendel RB, Pujda LM, Milvae RA, Lammi-Keefe CJ. Elevated lipoprotein lipids and gestational hormones in women with diet-treated gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *J Diabetes Complications.* 1998 Jan-Feb;12(1):1-9.
- 45.** Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015 Apr;122(5):643-51.
- 46.** Gómez-Sámano MÁ, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Brau-Figueroa H, Meza-Arana CE, Gullas-Herrero A. Association of Alanine Aminotransferase Levels (ALT) with the Hepatic Insulin Resistance Index (HIRI): a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders.* 2012;12:16.7

- 47.** Wang YH, Li M, Gao S, Zhang XJ, Li LX, Zhang K. Correlations of serum alanine aminotransferase and insulin resistance, pancreatic B-cell function. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011 Dec 27;91(48):3426-30.
- 48.** Torgersen CKL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. *Crit Care Nurs Q*. 2006 Jan-Mar;29(1):2-19.
- 49.** Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000; 17: 433–440.
- 50.** Hyperglycemia and Adverse pregnancy Outcome (HAPO). Study associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes Care* 2009; 58:2453-459
- 51.** HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008, 358:1991–2002.
- 52.** Pertot T, Molyneaux L, Tan K, Ross GP, Yue DK, Wong J. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care*. 2011; 34: 2214-6.
- 53.** Kew S, Ye C, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Postpartum metabolic function in women delivering a macrosomic infant in the absence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2608-13.
- 54.** Hunter DJ, Burrows RF, Mohide PT, Whyte RK. Influence of maternal insulin-dependent diabetes mellitus on neonatal morbidity. *CMAJ* 1993;149(1):47-52.
- 55.** Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(6):1753-8.
- 56.** Crowther CA. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352(24):2477-86.
- 57.** Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ,

Wheeler M: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25:148–98.

58. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD003395.

59. Saxena Dhulkotia J, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agent's vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; 203 (5) : 457–457.

60. Langer O, Conway DL, Berkus MD et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-38.

61. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, Gonzalez A. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1053-8.

62. Kjos SL. Postpartum care of the woman with diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 75–86.

63. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1862–68.

64. Cheung NW, Byth K: Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2005–2009.

65. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 116:901-904.

66. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22: 8–12.

67. Unger RH. The standard two-hour oral glucose tolerance test in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycemia. *Annals of Internal Medicine* 1957; 47(6):1138-53.

68. Fajans SS, Conn JW. The early recognition of diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 1959; 82:208-18.

- 69.** Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández-Mijas A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Corcoy R; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005 Sep;48(9):1736-42.
- 70.** Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006; 55(5):1430-5.
- 71.** Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144(7):768-73.
- 72.** Esakoff TF, Cheng YW, Caughey AB. Screening for gestational diabetes: different cut-offs for different ethnicities? *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1040-4
- 73.** Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:564-568.
- 74.** Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Öhrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur HeartJ*. 2004; 25:1990-7.
- 75.** Toeller M, Knußmann R. Reproducibility of oral glucose tolerance tests with three different loads. *Diabetologia* 1973; 9(2):102-7.
- 76.** Harlass FE, McClure GB, Read JA, Brady K. Use of a standard preparatory diet for the oral glucose tolerance test. Is it necessary?. *J Reprod Med*. 1991 Feb;36(2):147-50.
- 77.** Gordon BA, Fraser SF, Bird SR, Benson AC. Reproducibility of multiple repeated oral glucose tolerance tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94(3):78-82.
- 78.** Martínez MÁ, Real de Asúa D, Torres R, Bernardino JI, Pallardo LF, García-Puig J. Reproducibilidad de la prueba de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con glucosa alterada en ayunas. *Rev Clin Esp*. 2007; 207(9):445-7.

- 79.** Ben Abdelhanin M, Gomez Rioja R. Reproducibilidad de la sobrecarga oral de glucosa en sujetos sanos. Evaluación de variables hormonales asociadas a la aparición de patrones anormales. Trabajo de iniciación a la investigación. Septiembre 2013. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
- 80.** Uncu G, Ozan H, Cengiz C. The comparison of 50 grams glucose challenge test, HbA1c and fructosamine levels in diagnosis of gestational diabetes mellitus. Clin Exp Obstet Gynecol. 1995;22(3):230-4
- 81.** Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Koster G. Gestational diabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005 Dec; 84(12):1159-63.
- 82.** Rajput R, Yogesh Yadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Oct; 98(1):104-7.
- 83.** O'Shea P, O'Connor C, Owens L, Carmody L, Avalos G, Nestor L, Lydon K, Dunne FP. Trimester-specific reference intervals for IFCC standardised haemoglobin A (1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)?. Ir Med J. 2012; 105(5):29-31.
- 84.** Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, Nikakis I, Radford A, Clarkson W, Trevett C, Brain T, Gebiski V, Corbould A. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus BMJ Open 2016;6:e011059.
- 85.** Kwon SS, Kwon JY, Park YW, Kim YH, Lim JB. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Oct;110(1):38-43.
- 86.** World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. August 2013.http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html (Acceso en Enero 2017).
- 87.** Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricar W y el Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus

gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio?

Endocrinol Nutr. 2010; 57(6):277–280.

88. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic Med. 1988;15:539-53

89. Moses RG. Gestational Diabetes Mellitus: Implications of an Increased Frequency with IADPSG Criteria. Diabetes Care 2012; 35 (3):461-462.

90. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel–recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care 2012; 35:526–528.

91. Frøslie KF, Røislien J, Qvigstad E, Godang K, Bollerslev J, Voldner N, Henriksen T, Veierød MB. Shape information from glucose curves: Functional data analysis compared with traditional summary measures. BMC Med Res Methodol. 2013 Jan 17; 13:6.

92. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single Abnormal Value on 3 Hour Oral Glucose Tolerance Test During Pregnancy Is Associated With Adverse Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Obstet Gynecol. 2016 Sep;215(3):287-97.

93. Rehder PM, Pereira BG, e Silva JLP. The prognostic value of a normal oral glucose tolerance test in pregnant women who tested positive at screening: a validation study. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2012; 4:10.

94. Fuchigami M, Nakano H, Oba K, Metori S. Oral glucose tolerance test using a continuous blood sampling technique for analysis of the blood glucose curve. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 1994 Jul;31(7):518-24.

95. Tschritter O, Fritsche A, Shirkavand F, Machicao F, Häring Stumvoll M. Assessing the Shape of the Glucose Curve During an Oral Glucose Tolerance Test. Diabetes Care 2003 ; 26(4) :1026-337.

- 96.** Zhou W, Gu Y, Li H, Luo M. Assessing 1-h plasma glucose and shape of the glucose curve during oral glucose tolerance test. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155:191–197.
- 97.** Trujillo-Arriaga HM, Román-Ramos R. Fitting and evaluating the glucose curve during a quasi-continuous sampled oral glucose tolerance test. *Comput Biol Med.* 2008; 38(2):185-95.
- 98.** Trujillo-Arriaga HM, Román-Ramos R. Does a single time function adequately describe blood glucose concentration dynamics during an OGTT?. *Med Hypotheses* 2004; 62(1):53-61.
- 99.** Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Plasma Glucose Concentration and Prediction of Future Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S194-S198.
- 100.** Kim JY, Michaliszyn SF, Nasr A, Lee S, Tfayli H, Hannon T, Hugnan KS, Bacha F, Arslanian S. The Shape of the Glucose Response Curve During an Oral Glucose Tolerance Test Heralds Biomarkers of Type 2 Diabetes Risk in Obese Youth. *Diabetes Care.* 2016 Aug; 39(8):1431-9.
- 101.** Yin C, Zhang H, Xiao Y, Liu W. Shape of glucose curve can be used as a predictor for screening prediabetes in obese children. *Acta Paediatr.* 2014 May;103(5):199-205.
- 102.** Tura A, Morbiducci U, Sbrignadello S, Winhofer Y, Pacini G, Kautzky-Willer A. Shape of glucose, insulin, C-peptide curves during a 3-h oral glucose tolerance test: any relationship with the degree of glucose tolerance?. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300(4):941-8.
- 103.** Yang HK, Ha HS, Rhee M, Lee JH, Park YM, Kwon HS, Yim HW, Kang MI, Lee WC, Son HY, Lee SH, Yoon KH. Predictive Value of Glucose Parameters Obtained From Oral Glucose Tolerance Tests in Identifying Individuals at High Risk for the Development of Diabetes in Korean Population. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar; 95(10):e3053.
- 104.** Ben Abdelhanin M, Gómez Rioja R, Iturzaeta JM, Fernández Calle F, Alcaide Martín MJ, Herranz de la Morena L. Prevalencia y significado clínico de los patrones anormales en las curvas de glucemia tras sobrecarga oral de

glucosa en gestantes. Rev Lab Clin. 2011(V Congreso Nacional del Laboratorio Clínico):79.

105. Parra Ramírez PA, Llaro Casas MG, Herranz de la Morena L, Barquiel Alcalá B, Ben Abdelhanin M, Gómez Rioja R et al. Relación entre la morfología de la curva de glucemia del diagnóstico de diabetes gestacional y el estado metabólico postparto. . XXI Congreso SED 2011.

106. Anderwald C, Gastaldelli A, Tura A, Krebs M, Promintzer-Schifferl M, Kautzky-Willer A, Stadler M, DeFronzo RA, Pacini G, Bischof MG. Sex-Specific Differences in Glucose Absorption. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96(2):515–524.

107. Frøslie KF, Røislien J, Qvigstad E, Godang K, Bollerslev J, Henriksen T, Veierød MB. Shape information in repeated glucose curves during pregnancy provided significant physiological information for neonatal outcomes. PLoS One. 2014 Mar 11; 9(3):e90798.

108. Jin WY, Lin SL, Hou RL, Chen XY, Han T, Jin Y, Tang L, Zhu ZW, and Zhao ZY. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. BMC Pregnancy and Childbirth. 2016; 16:60. doi:10.1186/s12884-016-0852-9.

109. Kramer CK, Vuksan V, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Emerging parameters of the insulin and glucose response on the oral glucose tolerance test: reproducibility and implications for glucose homeostasis in individuals with and without diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Jul;105(1):88-95.

110. Lawson M, Kern F Jr, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy: prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. Gastroenterology. 1985 Nov; 89(5):996-9.

111. Chiloiro M, Darconza G, Piccioli E, De Carne M, Clemente C, Riezzo G. Gastric emptying and orocecal transit time in pregnancy. J Gastroenterol. 2001 Aug;36(8):538-43.

112. Anderwald C, Gastaldelli A, Tura A, Krebs M, Promintzer-Schifferl M, Kautzky-Willer A, Stadler M, DeFronzo RA, Pacini G, Bischof MG. Mechanism

and effects of glucose absorption during an oral glucose tolerance test among females and males. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):515-24.

113. Anderwald C, Tura A, Winhofer Y, Krebs M, Winzer C, Bischof MG, Luger A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Glucose Absorption in Gestational Diabetes Mellitus During an Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1475-80.

114. Zhou W, Li H, Gu Y, Yu L, Han J, Xu W, Jian W, Tian J, Zhou W, Zhang D, Liu Y, Yang J, Li J, Li G, Luo M. The ROC analysis for different time points during oral glucose tolerance test. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 72(1): 88–92.

115. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001;24(2):382-91.

116. Rajas F , Croset M, Zitoun C, Montano S, Mithieux G. Induction of PEPCK gene expression in insulinopenia in rat small intestine. *Diabetes.* 2000 ; 49(7):1165-8.

117. Croset M, Rajas F, Zitoun C, Hurot JM, Montano S, Mithieux G. Rat small intestine is an insulin-sensitive gluconeogenic organ. *Diabetes.* 2001; 50(4):740-6.

118. Meyer C, Dostou JM, Gerich JE. Role of the human kidney in glucose counterregulation. *Diabetes* 1999 ; 48(5) :943-948.

119. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regulatory peptides.* 2005; 128:117-2.

120. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:409–16

121. Cohen M, Stiefel M, Reddy WJ, Laidlaw JC .The secretion and disposition of cortisol during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1958, 18(10):1076-1092.

122. Carr BR, Parker CR Jr, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Feb 15;139(4):416-22.

- 123.** Dörr HG1, Heller A, Versmold HT, Sippell WG, Herrmann M, Bidlingmaier F, Knorr D. Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 May; 68(5):863-8.
- 124.** Praveen EP, Sahoo JP, Kulshreshtha B, Khurana ML, Gupta N, Dwivedi SN, Kumar G, Ammini AC. Morning cortisol is lower in obese individuals with normal glucose tolerance. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 347–52.
- 125.** Walker BR. Cortisol: cause and cure for metabolic syndrome? *Diabet Med.* 2006; 23 (12):1281–88.
- 126.** Fernández-Rea JM, Ricart W, Casamitjana R. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Nov; 47(5):583-8.
- 127.** Cakir M, Sari R, Tosun O, Karayalcin U. Cortisol Levels During an Oral Glucose Tolerance Test in Lean and Obese Women. *Endocrine Research* 2005; 31(3):213-18.
- 128.** Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med.* 1969 Mar;123(3):261-6.
- 129.** La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belg.*1932; 12: 620–34.
- 130.** Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:1076–1082.
- 131.** McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet.* 1964;2:20–21.
- 132.** Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol.* 1970; 209:57-64.
- 133.** Holst JJ: The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:14-21.
- 134.** Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegeler WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying

outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997; 273 (5 Pt 1):981-88.

135. Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Receptors Channels.* 2002; 8 (3-4):179-88.

136. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellruchman M, Nauck MA, Schmidt WE, Meier JJ. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008;57: 678- 87.

137. Meier JJ, Nauck MA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18: 587-606

138. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; 87:1409-39.

139. Perfetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic b-cell function. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143:717-25.

140. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide:A Bifunctional Glucose-Dependent Regulator of Glucagon and Insulin Secretion in Humans. *Diabetes* 2011; 60(12): 3103-9.

141. Holst JJ. Gastric inhibitory polypeptide analogues: do they have a therapeutic role in diabetes mellitus similar to that of glucagon-like Peptide-1? *BioDrugs.* 2002;16(3):175-81.

142. Nauck MA, Baller B, Meier JJ. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004 Dec;53 Suppl 3:S190-6.

143. Holst JJ: The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:14-21.

144. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology.* 2001; 142: 521-27.

- 145.** Suda K, Takahashi H, Fukase N, Manaka H, Tominaga M, Sasaki H. Distribution and molecular forms of glucagon-like peptide in the dog. *Life Sci.* 1989; 45(19):1793-8.
- 146.** Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Kretowski A, Zahorska-Markiewicz B, Małacki MT. The role of glucagon-like peptide 1 in glucose homeostasis and in other aspects of human physiology. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Nov; 119(11):743-51.
- 147.** Kim W, Egan JM. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60(4):470-512.
- 148.** Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down?. *Diabetologia* 2011; 54(1):10-8.
- 149.** Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type 2-diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44 (9): 1126-31.
- 150.** Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1):46-52.
- 151.** Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Vølund A, Holst JJ, Krarup T. Reduced Incretin Effect in Type 2 Diabetes: Cause or Consequence of the Diabetic State?. *Diabetes* 2007; 56 (8): 1951-59.
- 152.** Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, Larsen S, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. The insulinotropic effect of GIP is impaired in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes mellitus as compared to patients with chronic pancreatitis and normal glucose tolerance. *Regul Pept* 2007; 144: 123-130.
- 153.** Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301–307.

- 154.** Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D. Extrapankreatic Effects of GLP-1. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2009, 94(6):1843–1852.
- 155.** Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, Maury JF, Bernard E, Benhamed F, Grémeaux T, Drucker DJ, Kahn CR, Girard J, Tanti JF, Delzenne NM, Postic C, Burcelin R. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005; 115:3554–63.
- 156.** Shannon RP, Angeli FS. Beyond glucose: cardiovascular effects of incretins and dipeptidyl peptidase-4 substrates. *European Heart Journal Supplements* 2012; 14 (suppl B): B14–B21.
- 157.** Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Reduced incretin effect in obese subjects with normal glucose tolerance as compared to lean control subjects. *Diabetes*. 2008; 57(Suppl 1):410.
- 158.** Carr RD, Larsen MO, Jelic K, LinDMGren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Åhrén B. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean non diabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95 (2):872–878.
- 159.** Lencioni C, Resi V, Romero F, Lupi R, Volpe L, Bertolotto A, Ghio A, Del Prato S, Marchetti P, Di Cianni G. Glucagon-like peptide-1 secretion in women with gestational diabetes mellitus during and after pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2011 Oct;34(9):e287-90.
- 160.** Valsamakis G, Margeli A, Vitoratos N, Boutsiadis A, Sakkas EG, Papadimitriou G, Al-Daghri NM, Botsis D, Kumar S, Papassotiriou I, Creatsas G, Mastorakos G. The role of maternal gut hormones in normal pregnancy: fasting plasma active glucagon-like peptide 1 level is a negative predictor of fetal abdomen circumference and maternal weight change. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(5):897-903.
- 161.** Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:247392.

- 162.** Hoon Yu S, Cho B, Lee Y, Kim E, Choi E, Lim S. Insulin Secretion and Incretin Hormone Concentration in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2011; 35(1):58-64.
- 163.** Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, Bagger JJ, Svare JA, Holst JJ. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013 ; 15(8):713-20.
- 164.** Cypryk K, Vilsbøll T, Nadel I, Smoczyńska J, Holst JJ, Lewiński A. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(1):58-62.
- 165.** Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia* 2005; 48 (9): 1872–81.
- 166.** Kosinski M, Knop FK, Vedtofte L, Grycewicz J, Swierzevska P, Cypryk K, Vilsbøll T. Postpartum reversibility of impaired incretin effect in gestational diabetes mellitus. *Regul Pept.* 2013;186:104-7.
- 167.** Demirpençe M, Demirpençe N, Tütüncüoğlu P, Örük G, Atalay N, Gorge A, Yilmaz H, Arslan B, Bahçeci M. Does Glucagon-Like Peptide-1 Have a Role in the Etiopathogenesis of Gestational Diabetes? *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016; 20(2):26-30.
- 168.** Nikolic D, Al-Rasadi K, Al Busaidi N, Al-Waili K, Banerjee Y, Al-Hashmi K, Montalto G, Rizvi AA, Rizzo M, Al-Dughhaishi T. Incretins, Pregnancy, and Gestational Diabetes. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(7):597-602.
- 169.** Ben Abdelhanin M, Rodríguez Fraga O, Rodríguez Pelaz S, Gómez Rioja R, Grande Aragón C, Alcaide Martín MJ, Buño Soto A. Comparación de la determinación de hormonas gastrointestinales en tubo con cóctel inhibidor comercial frente a un tubo preparado en el laboratorio. VII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2013.